IULIAN MINCU
NICOLAE HÂNCU

LIPIDOLOGIE CLINICĂ

Scanned with OKEN Scanner

Prof. dr. doc. IULIAN MINCU

Directorul Clinicii de nutriție
și boli metabolice
București

NICOLAE HÂNCU

Doctor în medicină
Clinica medicală II
Cluj-Napoca

LIPIDOLOGIE CLINICĂ

II

(Patologie lipidică tisulară)

Editura medicală—București—1983

Scanned with OKEN Scanner

PREFAŢĂ

După 6 ani de la apariţia primei părţi editoriale a lipidologiei clinice, „Dislipidemiile", prezentăm colegilor noştri partea a doua a acestei lucrări şi anume „Patologie lipidică tisulară". Iniţial am dorit să înmănunchem aici şi aterogeneza. Spaţiul editorial nu ne-a permis o asemenea realizare, deoarece materialul faptic şi informativ este imens. Sperăm, deci, ca „Aterogeneza" să constituie o viitoare temă editorială (volumul III al trilogiei „Lipidologie clinică"), cu atît mai mult cu cît importanţa sa este remarcabilă.*

Aşadar, am reunit două aspecte, obezitatea şi erorile înnăscute ale metabolismului lipidic, care, deşi sînt aparent divergente, în realitate au un numitor comun: anomaliile lipidice predominant tisulare. Este neîndoielnic faptul că a b i n i t i o, ţesutul adipos, „gazda oficială" a lipidelor organismului uman, este situat în centrul preocupărilor. Iată motivul segregării sale redacţionale, care, trebuie să recunoaştem, în literatura medicală românească lipseşte. Baza monografiei o constituie însă obezitatea, boală şi/sau sindrom a cărei importanţă nu mai are nevoie de tălmăciri speciale. Tripolaritatea nocivităţii sale: biologică, estetică şi socio-economică este atît de evidentă chiar şi pentru lumea laică, încît nerecunoaşterea ei este un act de incultură. Se pare că, din acest punct de vedere, faptele sînt clare. Delicată este însă prevenirea şi tratarea bolii. Aici statisticile şi convingerile sînt deprimante.

De ce?

Iată o opinie! A noastră! Ea exprimă postularea genezei obezităţii din agregarea a cel puţin două neconcordanţe filogenetice. Segregate, se prezintă astfel: prima rezultă din excedentul producţiei intelectuale şi materiale umane asupra calităţii şi puterii de adaptare a omului; a doua, efectul celei dintîi, opune prosperitatea materială — vis şi scop în sine al omului din vremuri imemoriale — priceperii utilizării ei în scopul prosperităţii biologice.

Să ne explicăm:

Inteligenţa, motor incontestabil al genezei şi progresului tehnic, progresul tehnic generator al erei industriale — cauză mascată a hiperalertării ritmului vieţii, dar şi a hipocinematozei — se opun omului ancestral din punct de vedere biologic. Om ancestral biologic, dar care trăieşte într-o lume stressantă, care se mişcă din ce în ce mai puţin şi care şi-a modificat radical în ultimul secol calitatea nutriţiei, prin apariţia alimentelor de volum mic, dar cu putere calorică mare (ce

---

* *Iuliar Mincu, N. Hâncu* — Lipidologia clinică. Dislipidemiile, Editura Medicală, Bucureşti, 1976; Premiul „Victor Babeş" al Academiei R. S. România, 1978 (N.R.).

exemplu convingător ne este oferit de fascinantul cub de zahăr!). Om ancestral, pentru că puterea și calitatea adaptării sale au rămas — la modul general vorbind — ancestrale. Pentru că, mamiferul biped numit om, deși corectează erori săvîrșite prin mecanisme de tip f e e d-b a c k, nu dispune și de aparat reglator anticipativ de tip f e e d-b e f o r e, sau tip memorie metabolică persistentă și extensivă, astfel încît să prevină o eroare iminentă sau îndepărtată și să poată menține astfel prosperitatea biologică, în ciuda laturii malefice a prosperității materiale.

Concluzia se autoimpune.

Omul biologic ancestral este victima omului tehnic modern. Acest eșafodaj, de fapt o evoluție a neconcordanțelor, ne explică obezitatea ca una din efectele sale. Apariția comportamentului alimentar abuziv, consecință a pervertirii adaptative, creșterea disponibilității alimentare hipovolumetrice, dar hipercalorice, reducerea regimului cinematozic, latură în aparență doar plăcută a tehnicizării, iată sumare aspecte pe care în monografie sperăm că le-am detaliat comprehensiv. Probabil că ele nu explică complexitatea angrenajului și implicațiile în pînză de paianjen ale obezității.

Deși am prezentat aici obezitatea ca pe una din marile probleme de sănătate încă nerezolvate și nu pe deplin înțelese, considerăm că opinia noastră constituie o invitație — pentru cercetător, medic, cititor — la o meditație constructivă și nu la constatări demobilizatoare și fataliste.

Autorii

Aprilie, 1982

CUPRINS

Prefaţă — 3

I. ŢESUTUL ADIPOS

I.1. INTRODUCERE. IMPORTANŢA PROBLEMEI — 29

I.2. STRUCTURA ŞI PRINCIPALELE FUNCŢII ALE ŢESUTULUI ADIPOS UMAN —31

I.2.1. Ţesutul adipos alb — 31
A. Adipocitul — 32
B. Mastocitul — 32
C. Inervaţia funcţională a adipocitelor — 32
D. Vascularizaţia ţesutului adipos — 33
E. Principalele funcţii ale ţesutului adipos alb — 33
I.2.2. Ţesutul adipos brun — 33
I.2.3. Precizări legate de nomenclatură — 33

I.3. COMPOZIŢIA ŢESUTULUI ADIPOS — 35

I.4. CELULARITATEA ŞI MASA TOTALĂ A ŢESUTULUI ADIPOS — 37

I.4.1. Generalităţi — 37
I.4.2. Numărul adipocitelor — 37
A. Masa totală a ţesutului adipos — 38
B. Sexul şi regiunea topografică — 39
C. Vîrsta — 39
D. Factori nutriţionali şi hormonali — 39
E. Factorul genetic — 39
I.4.3. Dimensiunile adipocitelor — 39
A. Masa totală a ţesutului adipos — 40
B. Sexul, vîrsta şi regiunea topografică — 40
I.4.4. Masa totală a ţesutului adipos — 41
A. Vîrsta şi sexul — 41
B. Activitatea fizică — 42
C. Comportamentul alimentar — 42
I.4.5. Originea şi dezvoltarea ţesutului adipos — 43

I.5. PRINCIPALELE CĂI METABOLICE DIN ŢESUTUL ADIPOS — 45

I.5.1. Introducere — 45
I.5.2. Lipogeneza — 46
A. Etapele lipogenezei — 46
B. Acizii graşi de origine lipoproteinică. Activitatea lipoproteinlipazică în ţesutul adipos — 47

Scanned with OKEN Scanner

a. Proprietăţile lipoproteinlipazei din ţesutul adipos — 48
b. Acţiunea lipoproteinlipazei asupra lipoproteinelor — 49
c. Bazele moleculare ale acţiunii LPL — 53
d. Captarea acizilor graşi în adipocit — 53
C. Acizii graşi liberi plasmatici şi adipocitul — 57
D. Reesterificarea acizilor graşi proveniţi din lipoliza trigliceridelor intraadipocitare — 57
E. Acizii graşi sintetizaţi „de novo" — 57
F. Sursele de alfa-glicerolfosfat. Metabolismul glucozei în adipocit — 58
a. Transportul glucozei în adipocit — 58
b. Metabolismul glucozei. Glicoliza — 58
c. Alte surse de glicerolfosfat — 61
I.5.3. Lipoliza — 62
A. Etapele lipolizei — 62
B. Lipoliza bazală — 63
C. Lipoliza activată — 64
a. Receptorii hormonali ai adipocitului — 65
b. Adenilciclaza adipocitară — 69
c. cAMP adipocitar — 69
d. Fosfodiesteraza adipocitară — 70
D. Inhibiţia lipolizei. Acţiunea insulinei asupra ţesutului adipos uman — 70
E. Interrelaţia lipoliză-hormoni-volum adipocitar. Aspecte reglatorii — 75
a. Interacţiuni hormonale asupra lipolizei — 76
b. Interrelaţia hormoni-volum adipocitar — 76
F. Alte aspecte inhibitorii ale lipolizei — 77
a. Rolul AGL — 77
b. Rolul NSILA — 78
I.5.4. Metabolismul colesterolului în ţesutul adipos — 78
I.5.5. Integrarea metabolismului adipocitelor în cadrul funcţiei generale metabolice — 80

I.6. METODE DE EXPLORARE A ŢESUTULUI ADIPOS — 82

I.6.1. Obiectivele şi metodologia generală — 82
I.6.2. Explorarea compoziţiei şi a masei ţesutului adipos — 83
I.6.3. Explorarea celularităţii ţesutului adipos. Adipocitometria — 83
A. Explorarea numărului şi dimensiunilor adipocitare — 83
a. Metode bazate pe cuantificarea ADN — 84
b. Metode bazate pe observaţia directă a adipocitelor — 84
B. Explorarea înmulţirii şi dezvoltării adipocitelor — 88
a. Metoda „in vivo" — 88
b. Metoda „in vitro" — 88
I.6.4. Explorarea metabolismului ţesutului adipos — 88
A. Explorarea „in vitro" — 89
B. Explorarea „in vivo" — 89
a. Explorarea lipolizei după încărcarea orală cu glucoză (TTGO) — 89
b. Explorarea lipolizei în timpul testului toleranţei la glucide pe cale intravenoasă — 92

I.7. MODIFICĂRI MORFOFUNCŢIONALE ALE ŢESUTULUI ADIPOS — 93

I.7.1. Importanţa problemei — 93
I.7.2. Lipodistrofiile — 94
A. Lipodistrofia generalizată — 94
a. Tabloul clinic — 94
b. Modificări metabolice — 95
c. Modificări morfopatologice — 96
d. Diagnostic — 97
e. Etiopatogenie — 98
f. Tratament — 99
B. Lipodistrofia parţială — 99
a. Lipodistrofia parţială cîştigată — 99

Scanned with OKEN Scanner

b. Lipodistrofia parţială transmisă dominant — 100
I.7.3. Tumorile ţesutului adipos — 101
A. Liposarcomul — 101
B. Hibernomul — 101
C. Metastazele necrotice în ţesutul adipos — 102

II. OBEZITATEA

II.1. GENERALITĂŢI. CADRUL NOSOLOGIC — 109

II.1.1. Introducere — 109
II.1.2. Obezitatea ca problemă medico-socială — 113
II.1.3. Evaluarea greutăţii şi a grăsimii corporale — 118
A. Metode şi reguli simple — 122
B. Măsurători antropometrice — 122
a. Înălţimea, greutatea, vîrsta, sexul — 122
b. Măsurarea pliului cutanat — 125
c. Circumferinţe şi diametre — 128
d. Determinarea somatotipului — 131
C. Determinări densimetrice — 131
D. Tehnici diluţionale — 133
a. Determinarea apei corporale totale — 134
b. Bilanţul potasic — 135
c. Cuantificarea directă a grăsimii cu ajutorul ciclopropanului sau a kriptonului[85] 136
E. Alte metode — 136
a. Investigaţia radiologică — 136
b. Utilizarea ultrasunetelor — 136
II.1.4. Definiţia şi clasificarea obezităţii — 136
A. Semnificaţia termenilor — 136
a. Greutatea medie — 136
b. Greutatea ideală — 138
c. Greutatea relativă — 139
d. Greutatea normală — 140
e. Standardele obezităţii — 140
B. Definiţia obezităţii — 140
C. Clasificarea obezităţii — 142

II.2. ETIOPATOGENEZĂ. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ — 151

II.2.1. Introducere. Schema generală a mecanismelor obezogene — 151
II.2.2. Bilanţul de energie — 153
A. Introducere. Definirea termenilor. Metodologie — 153
a. Definirea termenilor — 153
b. Metodologie — 154
B. Necesarul energetic. Ingestia energetică — 155
C. Rezervele energetice — 157
D. Cheltuielile energetice (Ec) — 158
a. La subiecţi normali — 158
b. La obezi — 160
E. Reglarea bilanţului energetic şi a greutăţii corporale — 165
II.2.3. Comportamentul alimentar — 173
A. Definirea termenilor — 173
a. Foamea — 173
b. Apetitul — 173
c. Saţietatea — 173
d. Repulsia (aversiunea) — 174
e. Comportamentul alimentar — 174

Scanned with OKEN Scanner

B. Bazele neuroanatomice ale reglării comportamentului alimentar — 175
C. Factori reglatori ai comportamentului alimentar — 178
a. Neurofiziologia comportamentului alimentar — 178
b. Palatabilitatea, gustul, factorii externi cognitivi și voluntari — 180
c. Rolul factorilor gastrointestinali — 181
d. Rolul insulinei și altor hormoni (estrogenii și STH) — 182
e. Ipoteza glucostatică — 182
f. Ipoteza lipostatică — 183
g. Ipoteza termostatică — 185
h. Ipoteza aminostatică — 185
i. Ipoteza ischimetrică — 185
j. Ipoteza osmotică — 186
k. Axul enteroinsular și rolul incretinei — 186
D. Complexitatea reglării comportamentului alimentar — 188
a. Reglarea de scurtă și de lungă durată a ingestiei alimentare — 189
b. Ingestia alimentară anticipativă sau non-reglatorie — 190
c. Cuantificarea ingestiei alimentare prin ecuații matematice — 190
E. Reglarea greutății corporale. Teoria nivelurilor prereglate („set-point") — 192
F. Reglarea comportamentului alimentar, a greutății corporale și a balanței energetice la obezi — 195
a. Modificarea factorilor interni — 195
b. Modificarea factorilor externi — 197
c. Modificarea balanței energetice în obezitate — 197
II.2.4. Factori etiologici și factori de risc obezogen — 199
A. Factori bio-ecologici și socio-economici fundamentali — 199
a. Factori genetici și familiali — 199
b. Vîrsta și sexul — 202
c. Tipul constituțional și tipul comportamental — 203
d. Factori socio-economici — 203
e. Factori profesionali — 203
f. Factori culturali și educaționali — 203
g. Factori etnici — 204
B. Factori exogeni — 204
a. Factori nutriționali — 204
b. Consumul de alcool — 205
c. Sedentarismul — 205
d. Utilizarea unor medicamente — 205
e. Rolul abandonării fumatului — 206
C. Factori endogeni — 206
a. Obezitatea hipotalamică — 206
b. *Stress*-ul psihic și alți factori psihologici — 207
c. Endocrinopatii — 209
d. Obezitatea și sarcina — 210
e. Insulina și obezitatea — 210
II.2.5. Celularitatea țesutului adipos în obezitate — 211
A. Aspecte celulare ale creșterii tisulare — 211
B. Ipoteza „celulei grase" — 212
C. Influența factorilor nutriționali, hormonali și genetici asupra hiperplaziei adipocitare — 212
a. Studii la animale — 212
b. Studii la om — 213
D. Relația „hipercelularitate-obezitate" — 216
E. Preadipocitele și obezitatea — 217
II.2.6. Patologia biochimică a țesutului adipos în obezitate — 218
A. Compoziția țesutului adipos la obezi — 218
B. Lipogeneza în țesutul adipos la obezi — 220
a. Activitatea lipoproteinlipazică în obezitate — 220
b. Penetrația AGL în adipocit — 222
c. Sinteza „de novo" a acizilor grași — 223
d. Sursele de alfa-glicerolfosfat. Metabolismul glucozei în adipocit la obezi — 225

Scanned with OKEN Scanner

C. Modificările lipolizei în obezitate — 226
a. Lipoliza bazală — 226
b. Lipoliza stimulată — 227
c. Inhibiția lipolizei. Acțiunea insulinei asupra țesutului adipos uman în obezitate — 228
D. Metabolismul colesterolului în țesutul adipos în obezitate — 229
a. Conținutul în colesterol al țesutului adipos uman în obezitate — 229
b. Sinteza colesterolului în țesutul uman în obezitate — 229
c. Influența țesutului adipos asupra metabolismului colesterolului în obezitate — 230
E. Particularitățile biochimice ale preadipocitului — 230
II.2.7. Alte aspecte ale patologiei biochimice în obezitate — 231
A. Insulina și obezitatea — 233
a. Metabolismul insulinei la subiecți normoponderali — 233
b. Metabolismul insulinei în obezitate — 240
B. Glucagonul și obezitatea — 256
C. Hormonii suprarenali în obezitate — 257
D. Hormonul somatotrop în obezitate — 258
E. Hormonii tiroidieni în obezitate — 258
F. Hormonii sexuali în obezitate — 259
G. Alte tulburări hormonale în obezitate — 259
a. Secreția de prolactină — 259
b. Somatomedinele și obezitatea — 259
c. Scăderea polipeptidului pancreatic — 259
H. Toleranța la glucide în obezitate — 260
a. Generalități — 260
b. Mecanisme diabetogene în obezitate — 260
I. Hiperlipoproteinemia din obezitate — 264
a. Metabolismul AGL în obezitate — 266
b. Metabolismul trigliceridelor în obezitate — 267
c. Metabolismul colesterolului în obezitate — 269
d. Modificările lipoproteinelor în obezitate — 269
J. Hiperuricemia din obezitate — 269
K. Tulburări hidroelectrolitice în obezitate — 270
L. Homeostazia acidobazică în obezitate — 270
M. Bilanțul azotat în obezitate — 270
N. Sistemul coagulare-fibrinoliză-trombocite în obezitate — 271
a. Lipidele alimentare și sistemul CFT — 271
b. Glucidele alimentare și sistemul CFT — 274
c. Modificarea sistemului CFT în obezitate — 274
II.2.8. Obezitatea experimentală — 275
A. Obezitatea experimentală la animale — 276
B. Obezitatea experimentală la om — 277
a. Modificări anatomohistologice — 277
b. Modificări endocrinometabolice — 277
c. Modificarea balanței energetice — 278
II.2.9. Privire integrativă asupra mecanismelor obezogene — 279
A. Controlul echilibrului energetic — 279
B. Creșterea ingestiei energetice — 279
C. Rolul și efectele patoalimentației excedentare — 285
a. Efectele alimentației hiperglucidice-normocalorice — 286
b. Efectele alimentației hiperlipidice-normocalorice — 287
c. Efectele alimentației hipercalorice — 288
D. Scăderea cheltuielilor energetice — 288

II.3. TABLOUL CLINIC. FORME CLINICE ȘI ETIOPATOGENETICE. DIAGNOSTICUL OBEZITĂȚII — 298

II.3.1. Introducere — 298
II.3.2. Examenul clinic și paraclinic al bolnavului obez — 298
A. Motivația consultului medical — 299

Scanned with OKEN Scanner

B. Antecedentele eredocolaterale. Ancheta genetică — 299
C. Antecedentele personale — 300
a. Fiziologice — 300
b. Patologice — 300
D. Condițiile de viață și de muncă — 300
a. Date legate de ruta profesională — 300
b. Regimul de activitate fizică — 300
c. Tipul comportamental — 301
E. Investigarea comportamentului alimentar — 301
a. Ancheta alimentară — 301
b. Actul alimentar și comportamentul alimentar — 303
c. Investigarea regimurilor restrictive anterioare — 304
d. Analiza motivației comportamentului alimentar de către bolnav — 305
e. Investigarea modului de alimentație al gravidei, nou-născutului și copilului — 305
F. Istoricul bolii — 306
a. Debutul obezității — 306
b. Evoluția obezității — 306
G. Examenul fizic — 307
H. Explorări paraclinice — 307
I. Consultul interdisciplinar — 308
J. Calcularea bilanțului energetic — 308
II.3.3. Forme clinice și etiopatogenetice de obezitate — 309
A. Obezitatea primară. Date generale — 309
B. Obezitatea primară androidă, ginoidă și mixtă — 309
a. Obezitatea androidă — 309
b. Obezitatea ginoidă — 310
c. Obezitatea mixtă — 311
C. Obezitatea hiperfagică „de reglare". Faza dinamică de constituire a obezității — 311
D. Obezitatea normo-, hipofagică. Obezitatea metabolică. Faza statică a obezității. Obezitatea constituită — 311
E. Obezitatea hiperplazică, hipertrofică și mixtă —312
a. Obezitatea hiperplazică — 312
b. Obezitatea hipertrofică — 312
c. Obezitatea mixtă — 312
F. Obezitatea la copii. Obezitatea juvenilă — 316
a. Clasificarea obezității juvenile — 317
b. Prevalența obezității juvenile — 318
c. Comportamentul alimentar și bilanțul energetic în obezitatea juvenilă — 319
d. Tabloul clinic — 320
e. Modificări metabolice și endocrine — 320
f. Aspecte adipocitometrice — 321
g. Prognosticul obezității juvenile — 322
G. Obezitatea secundară. Date generale — 322
H. Obezitatea endocrină — 323
a. Obezitatea din sindromul suprarenometabolic, sindromul și boala Cushing — 323
b. Obezitatea din insulinom — 325
c. Obezitatea și ovarul polichistic (Sindromul Stein-Leventhal) — 327
d. Falsa etichetare a unor obezități endocrine — 327
I. Obezitatea hipotalamică — 328
a. Tabloul clinic. Prevalență — 328
b. Tulburări metabolice și endocrine — 329
c. Date adipocitometrice — 330
J. Forme speciale de obezitate. Date generale — 330
K. Sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl — 330
L. Sindromul Alström — 331
M. Sindromul Morgagni-Stewart-Morel. Hiperostoza frontală internă — 331

Scanned with OKEN Scanner

N. Sindromul Prader-Labhart-Willi — 332
O. Boala stocajului de trigliceride — 333
P. Paralipodistrofiile — 333
a. Obezitatea hiperandroidă — 334
b. Obezitatea hiperginoidă — 334
b.1. Sindromul Barraquer-Simons — 334
b.2. Steatofigia — 336
R. Lipomatozele — 337
a. Definiție și clasificare — 337
b. Etiopatogeneză. Patometabolismul țesutului lipomatos — 337
c. Tabloul clinic — 338
II.3.4. Diagnosticul obezității — 344
A. Evaluarea greutății corporale și a masei totale a țesutului adipos — 344
B. Diagnosticul formelor clinicopatogenetice de obezitate — 350
a. Diagnosticul sau eliminarea formelor particulare — 350
b. Diagnosticul sau eliminarea formelor secundare — 351
c. Diagnosticul formelor primare — 351
C. Diagnosticul complicațiilor și al asociațiilor morbide — 352
D. Enunțarea diagnosticului — 354

II.4. COMPLICAȚII, ASOCIAȚII MORBIDE. OBEZITATEA, FACTOR DE RISC ÎN PATOLOGIE — 357

II.4.1. Introducere. Obezitatea și scăderea speranței de viață — 357
II.4.2. Obezitatea— aparatele cardiovascular și respirator — 359
A. Date morfopatologice referitoare la corelația obezitate-ateroscleroză — 359
B. Studii epidemiologice referitoare la corelația obezitate-cardiopatie — 360
a. Studiul Framingham — 360
b. Studiul prin cooperare internațională asupra epidemiologiei cardiovasculare — 363
c. Studiul cardiologic „Los Angeles" — 363
d. Studii autohtone — 364
e. Hipertensiunea arterială — 366
f. Ateroscleroza cerebrală și arteriopatia periferică — 368
g. Patologia venoasă — 371
C. Bazele morfopatologice și fiziopatologice ale morbidității cardiovasculare din obezitate — 372
D. Aparatul respirator și obezitatea — 375
II.4.3. Obezitatea și aparatul digestiv — 377
A. Colecistopatiile — 377
B. Hepatopatia din obezitate — 378
C. Constipația la obezi — 379
D. Afectarea esofagului — 380
II.4.4. Obezitatea și aparatul osteoarticular — 380
II.4.5. Obezitatea, aparatul endocrin și genital. Obezitatea și sarcina — 382
A. Pancreasul endocrin — 382
B. Corticosuprarenala — 382
C. Tiroida — 382
D. Hipofiza — 382
E. Gonadele — 382
F. Sarcina și obezitatea — 383
II.4.6. Obezitatea și rinichiul — 384
II.4.7. Obezitatea și modificările tegumentare — 384
II.4.8. Obezitatea și diabetul zaharat — 385
A. Date noi în nosologia diabetului zaharat — 385
a. Clasificarea diabetului zaharat — 386
b. Metode de diagnostic a DZ și STG — 393
c. Criterii de diagnostic a DZ la adult — 395
d. Criterii de diagnostic a STG la adult — 398
e. Criterii de diagnostic a DZ și STG la copii — 399
f. Criterii de diagnostic în DZG — 399

Scanned with OKEN Scanner

g. Criterii de diagnostic a STGA — 399
h. Scăderea toleranței la glucoză potențială (STGP) — 400
i. Clasificarea provizorie a DZ, utilizată în cercetare — 400
j. Clasificarea lui West — 401
B. Date epidemiologice privind relația obezitate —diabet zaharat — 405
a. Prevalența obezității în diabetul zaharat — 407
b. Prevalența diabetului zaharat în obezitate — 410
C. Particularități clinice — 413
II.4.9. Obezitatea și hiperlipoproteinemiile — 414
A. Actualități în nosologia și diagnosticul hiperlipoproteinemiilor — 415
B. Semnificația alfa-lipoproteinelor în patologia metabolică — 422
a. Structura, compoziția, metabolismul și funcțiile alfa-lipoproteinelor — 423
b. Cuantificarea alfa-lipoproteinelor — 427
c. Modificările alfa-lipoproteinelor în patologie — 430
C. Date epidemiologice privind relația obezitate-hiperlipoproteinemie — 432
D. Date clinice — 433
II.4.10. Obezitatea și hiperuricemiile — 433
II.4.11. Obezitatea— factor de risc în chirurgie — 434
II.4.12. Obezitatea, infecțiile și imunitatea — 435
II.4.13. Aspecte psiho-sociale ale obezității — 436

II.5. EPIDEMIOLOGIA OBEZITĂȚII — 441

II.5.1. Prevalența obezității — 441
II.5.2. Istoria naturală a obezității primare. Preobezitatea — 452

II.6. PROFILAXIA OBEZITĂȚII — 456

II.6.1. Problematica profilaxiei obezității — 456
A. Decizia programului profilaxiei obezității — 456
B. Acțiunile programului profilactic în obezitate — 456
II.6.2. Profilaxia primară a obezității — 458
A. Depistarea factorilor de risc obezogen — 458
B. Ameliorarea și suprimarea factorilor de risc obezogen — 460
II.6.3. Profilaxia secundară a obezității — 464
A. Depistarea activă a obezității — 464
a. Metodologia acțiunii de depistare — 464
b. Obiectivele depistării — 465
B. Tratamentul precoce al obezității — 465
II.6.4. Profilaxia terțiară a obezității — 466

II.7. TRATAMENTUL OBEZITĂȚII — 467

II.7.1. Generalități, problematica terapiei obezității — 467
II.7.2. Tratamentul dietetic — 468
A. Principii generale — 468
a. Aportul caloric alimentar și compoziția dietei în terapia obezității — 469
B. Conduita practică a tratamentului dietetic — 483
a. Obezitatea hiperfagică — 483
b. Obezitatea hipo-normofagică — 484
c. Aspecte practice ale tratamentului dietetic — 485
C. Tratamentul comportamental — 493
a. Generalități. Obiective — 493
b. Aspecte practice ale tratamentului comportamental — 494
c. Rezultatele terapiei comportamentale — 499
D. Tratamentul „de grup" — 499
II.7.3. Cultura fizică — 499
A. Generalități — 499

Scanned with OKEN Scanner

B. Indicații, metodologie, eficiență — 500
C. Modificări produse prin cultura fizică — 502
D. Accidente, precauții și contraindicațiile culturii fizice în obezitate — 506
II.7.4. Tratamentul medicamentos — 506
A. Generalități — 506
B. Medicamente care acționează asupra sistemului nervos central inhibînd apetitul (anorexigene centrale) — 508
a. Structură chimică — 510
b. Mecanisme de acțiune și efecte — 510
c. Indicații. Posologie, Eficiență — 513
d. Efecte adverse. Precauții. Contraindicații — 515
e. Alte anorexigene de tip central — 515
C. Medicamente calorigene — 515
D. Medicamente care cresc lipomobilizarea — 517
E. Medicamente care interferează cu absorbția intestinală — 517
F. Medicamente care acționează la nivelul stomacului (anorexigene periferice) — 517
G. Medicația diuretică — 518
H. Medicamente blocante metabolice: hidroxicitratul — 518
I. Medicamente utilizate în situații particulare — 518
II.7.5. Tratamentul chirurgical — 518
A. Generalități — 518
B. Metodele „by-pass"-ului intestinal — 519
C. Indicațiile și criteriile de selecție — 520
D. Efectele benefice ale „by-pass"-ului — 520
E. Complicații, efecte secundare — 521
II.7.6. Alte metode terapeutice în obezitate — 522
A. Tratamentul obezității în stațiunile balneare — 522
B. Crenoterapia — 523
C. Proceduri balneare externe — 523
D. Masajul — 525
E. Climatoterapia — 525
II.7.7. Tratamentul diferențiat în funcție de forma clinică și etiopatogenetică a obezității — 526
A. Tratamentul obezității primare la adult — 526
B. Tratamentul obezității primare la copii — 527
C. Tratamentul obezităților secundare — 527
D. Tratamentul formelor particulare de obezitate — 527
E. Tratamentul complicațiilor și/sau asociațiilor morbide — 528
a. Afecțiunile cardiace și scăderea capacității pulmonare — 528
b. Boala varicoasă și insuficiența venoasă cronică — 528
c. Afecțiunile osteoarticulare — 528
d. Colecistopatiile și constipația — 528
e. Tulburările psihice — 529
f. Tulburările de dinamică sexuală — 529
g. Hiperuricemiile gutoase sau negutoase — 529
h. Hiperlipoproteinemiile — 529
i. Diabetul zaharat asociat obezității — 529
j. Darcina și obezitatea — 530
II.7.8. Dispensarizarea obezilor și rolul său social — 530

III. EREDOPATOLOGIE LIPIDICĂ ȘI LIPOPROTEINICĂ

III.1. DELIMITAREA PROBLEMEI — 539

III.2. HIPOLIPOPROTEINEMIILE — 541

III.2.1. Cadrul nosologic — 541
III.2.2. A-beta-lipoproteinemia familială — 542
III.2.3. Hipo-beta-lipoproteinemia familială — 548

Scanned with OKEN Scanner

III.2.4. Deficitul familial de HDL. Boala Tangier — 551
III.2.5. Alte hipolipoproteinemii — 554

III.3. DEFICITUL FAMILIAL DE LECITIN-COLESTEROL-ACILTRANSFERAZĂ — 555

III.4. BOLI FAMILIALE ALE STOCAJULUI DE STEROLI NON-COLESTEROLICI —560

III.4.1. Xantomatoza cerebrotendinoasă — 560
III.4.2. Beta-sitosterolemia xantomatoasă — 563

III.5. DEFICITUL ÎN COLESTERIL-ESTER-HIDROLAZĂ ACIDĂ — 566

III.5.1. Boala Wolman — 566
III.5.2. Boala stocajului esterilor de colesterol — 568

III.6. BOALA STOCAJULUI ACIDULUI FITANIC. SINDROMUL REFSUM — 570

III.7. DEFICIENŢA ÎN CERAMIDAZĂ. LIPOGRANULOMATOZA FARBER — 573

III.8. LIPIDOZA SFINGOMIELINICĂ. BOALA NIEMANN-PICK — 576

III.9. LIPIDOZA GLUCOZILCERAMIDICĂ. BOALA GAUCHER — 580

III.10. LIPIDOZA GALACTOZILCERAMIDICĂ—BOALA KRABBE—LEUCODISTROFIA GLOBOIDICĂ — 584

III.11. LIPIDOZA SULFATIDICĂ— LEUCODISTROFIA METACROMATICĂ — 587

III.12. DEFICITUL ÎN ALFA-GALACTOZIDAZĂ A— BOALA FABRY — 590

III.13. GANGLIOZIDOZELE — 593

III.14. LIPIDOZE CÎŞTIGATE — 598

Scanned with OKEN Scanner

CONTENTS

I. THE ADIPOSE TISSUE

I.1. INTRODUCTION. IMPORTANCE OF THE WORK — 29

I.2. THE STRUCTURE AND PRINCIPAL FUNCTIONS OF THE HUMAN ADIPOSE TISSUE — 31

I.2.1. The white adipose tissue — 31
A. Fat cells — 32
B. Mast cells — 32
C. Functional innervation of fat cells — 32
D. Vascularization of the adipose tissue — 33
E. Principal functions of the white adipose tissue — 33
I.2.2. Brown adipose tissue — 33
I.2.3. Particulars regarding the nomenclature —33

I.3. COMPOSITION OF THE ADIPOSE TISSUE — 35

I.4. CELLULARITY AND TOTAL MASS OF THE ADIPOSE TISSUE — 37

I.4.1. General aspects — 37
I.4.2. Number of fat cells — 37
A. Total mass of adipose tissue — 38
B. Sex and topographic region — 39
C. Age — 39
D. Nutritional and hormonal factors — 39
E. Genetic factor — 39
I.4.3. The size of fat cells — 39
A. Total mass of adipose tissue — 40
B. Sex, age and topographic region — 40
I.4.4. Total mass of adipose tissue — 41
A. Age and sex — 41
B. Physical activity — 42
C. Feeding behaviour — 42
I.4.5. Origin and development of the adipose tissue — 43

I.5. PRINCIPAL METABOLIC PATHWAYS IN THE ADIPOSE TISSUE — 45

I.5.1. Introduction — 45
I.5.2. Lipogenesis — 46

Scanned with OKEN Scanner

A. The stages of lipogenesis — 46
B. Fatty acids and their lipoprotein origin. Lipoproteinlipase activity in the adipose tissue — 47
a. Lipoproteinlipase properties in the adipose tissue — 48
b. The action of lipoproteinlipase on lipoproteins — 49
c. The molecular basis of the action of lipoproteinlipase — 53
d. The uptake of fatty acids from the fait cell — 53
C. Plasma free fatty acids and the fat cell — 57
D. Re-esterification of fatty acids deriving from the lipolysis of fat cell triglycerides — 57
E. Fatty acids synthesized *de novo* — 57
F. Alpha-glycerolphosphate sources. Glucose metabolism in the fat cell — 58
a. Glucose transport in the fat cell — 58
b. Glucose metabolism. Glycolysis — 58
c. Other glycerolphosphate sources — 61
I.5.3. Lipolysis — 62
A. The stages of lipolysis — 62
B. Basal lipolysis — 63
C. Activated lipolysis — 64
a. Fat cell hormonal receptors —65
b. Fat cell adenylcyclase — 69
c. Fat cell cAMP — 69
d. Fat cell phosphodiesterase — 70
D. Inhibition of lipolysis. The action of insulin on the human adipose tissue — 70
E. Lipolysis-hormone-fat cell volume interrelations-hips. Regulation aspects — 75
a. Hormonal action on lipolysis — 76
b. Hormone-fat cell volume interrelationships — 76
F. Other inhibitory aspects of lipolysis — 77
a. The role of free fatty acids — 77
b. The role of NSILA — 78
I.5.4. Cholesterol metabolism in the adipose tissue — 78
I.5.5. The integration of fat cell metabolism within the general metabolic function — 80

1.6. METHODS OF EXPLORATION OF THE ADIPOSE TISSUE — 82

I.6.1. Objectives and general methodology — 82
I.6.2. Exploration of the composition and mass of the adipose tissue — 83
I.6.3. Exploration of the cellularity of the adipose tissue. Adipocytometry — 83
A. Determination of the number and size of fat cells — 83
a. Methods based on DNA quantification — 84
b. Methods based on direct observation of the fat cells — 84
B. Exploration of the multiplication and development of fat cells — 88
a. The ,,in vivo'' method — 88
b. The ,,in vitro'' method — 88
I.6.4. Exploration of the adipose tissue metabolism — 88
A. The ,,in vitro'' method — 89
B. The ,,in vivo'' method — 89
a. Lipolysis studied by the oral glucose tolerance test — 89
b. Lipolysis studied during the intravenous glucose tolerance test — 92

I.7. MORPHOFUNCTIONAL ALTERATIONS OF THE ADIPOSE TISSUE — 93

I.7.1. The importance of the problem — 93
I.7.2. Lipodystrophy — 94
A. Generalized lipodystrophy — 94
a. Clinical picture — 94
b. Metabolic alterations — 95
c. Pathomorphologic changes — 96
d. Diagnosis — 97
e. Aetiopathogeny — 98
f. Treatment — 99
B. Partial lipodystrophy — 99

Scanned with OKEN Scanner

a. Acquired partial lipodystrophy — 99
b. Dominantly transmitted partial lipodystrophy — 100
I.7.3. Tumours of the adipose tissue — 101
A. Liposarcoma — 101
B. Hibernoma — 101
C. Necrotic metastases in the adipose tissue — 102

II. OBESITY

II.1. GENERAL ASPECTS. NOSOLOGIC FRAMEWORK — 109

II.1.1. Introduction — 109
II.1.2. Obesity, a socio-medical problem — 113
II.1.3. Estimation of the body weight and fat — 118
A. Methods and simple rules — 122
B. Anthropometric measurements — 122
a. Height, weight, age, sex — 122
b. Measurement of the skin fold — 125
c. Circumferences and diameters — 128
d. Determination of the somatotype — 131
C. Densimetric determinations — 131
D. Dilution techniques — 133
a. Determination of total body water — 134
b. Potassium balance — 135
c. Direct quantification of fat by cyclopropane or krypton 85 — 136
E. Other methods — 136
a. Radiologic investigations — 136
b. The utilization of ultrasounds — 136
II.1.4. The definition and classification of obesity — 136
A. Significance of the terms — 136
a. Mean body weight — 136
b. Ideal weight — 138
c. Relative weight — 139
d. Normal weight — 140
e. Obesity standards — 140
B. Definition of obesity — 140
C. Clasification of obesity — 142

II.2. AETIOPATHOGENESIS. BIOCHEMICAL PATHOLOGY — 151

II.2.1. Introduction. General scheme of obesity producing mechanisms — 151
II.2.2. Energy balance — 153
A. Introduction. Definition of the terms. Methodology — 153
a. Definition of the terms — 153
b. Methodology — 154
B. Energy requirements. Energy ingestion — 155
C. Energy reserves — 157
D. Energy expenditure — 158
a. In normal subjects — 158
b. In obese subjects — 160
E. Regulation of the energy balance and body weight — 165
II.2.3. Feeding behaviour — 173
A. Definition of the terms — 173
a. Hunger — 173
b. Apetite — 173
c. Satiety — 173
d. Repulsion (aversion) — 174
e. Feeding behaviour — 174
B. The neuroanatomical basis of the regulation of feeding behaviour — 175

C. Factors regulating feeding behaviour — 178
a. The neurophysiology of feeding behaviour — 178
b. The role of taste — 180
c. The role of gastrointestinal factors — 181
d. The role of insulin and other hormones (estrogens and STH) — 182
e. The glucostatic hypothesis — 182
f. The lipostatic hypothesis — 183
g. The thermostatic hypothesis — 185
h. The aminostatic hypothesis — 185
i. The ischimetric hypothesis — 185
j. The osmotic hypothesis — 186
k. The enteroinsular axis and the role of incretin — 186
D. Complexity of feeding behaviour regulation — 188
a. Short and long term regulation of food ingestion — 189
b. Anticipative or non-regulated food ingestion — 190
c. Food ingestion quantified by mathematical equations — 190
E. Regulation of body weight. The set-point theory — 192
F. Regulation of feeding behaviour, body weight and energy balance in obese subjects — 195
a. Altered internal factors — 195
b. Altered external factors — 197
c. Altered energy balance in obesity — 197
II.2.4. Aethiological factors and obesity risk factors — 199
A. Fundamental bio-ecological and socio-economic factors — 199
a. Genetic and familial factors — 199
b. Age and sex — 202
c. Constitutional type and behaviour — 203
d. Socio-economic factors — 203
e. Occupational factors — 203
f. Cultural and functional factors — 203
g. Ethnical factors — 204
B. Exogenous factors — 204
a. Nutritional factors — 204
b. Alcohol consumption — 205
c. Sedentarism — 205
d. Utilization of drugs — 205
e. The role of giving up smoking — 206
C. Endogenous factors — 206
a. Hypothalamic obesity — 206
b. Psychical stress and other psychological factors — 207
c. Endocrinopathy — 209
d. Obesity and pregnancy — 210
e. Insulin and obesity — 210
II.2.5. Cellularity of the adipose tissue in obesity — 211
A. The cellular aspects of tissular growth — 211
B. Hypothesis of the ,,fat cell" — 212
C. The influence of nutritional, hormonal and genetic factors on hyperplasia of the fat cells — 212
a. Studies in animals — 212
b. Studies in man — 213
D. "Hypercellularity-Obesity" relationship — 216
E. Preadipocytes and obesity — 217
II.2.6. Biochemical pathology of the adipose tissue in obesity — 218
A. Composition of the adipose tissue in obese subjects — 218
B. Lipogenesis in the adipose tissue in obese subjects — 220
a. Lipoproteinlipase activity in obesity — 220
b. Penetration of FFA in the fat cell — 222
c. ,,De novo" synthesis of fatty acids — 223
d. Alpha-glycerolphosphate sources. Glucose metabolism in the fat cells of obese subjects — 225
C. Altered lipolysis in obesity — 226

Scanned with OKEN Scanner

a. Basal lipolysis — 226
b. Stimulated lipolysis — 227
c. Inhibition of lipolysis. The action of insulin on the human adipose tissue in obesity — 228
D. Cholesterol metabolism in the adipose tissue in obesity — 229
a. Cholesterol content of the human adipose tissue in obesity — 229
b. Cholesterol synthesis in the human tissue in obesity — 229
c. Influence of the adipose tissue on cholesterol metabolism in obesity — 230
E. Biochemical particularities of the pre-fat cell — 230
II.2.7. Other aspects of biochemical pathology in obesity — 231
A. Insulin and obesity — 233
a. Insulin metabolism in normoponderal subjects — 233
b. Insulin metabolism in obesity — 240
B. Glucagon and obesity — 256
C. Adrenal hormones in obesity — 257
D. Somatotropic hormone in obesity — 258
E. Thyroid hormones in obesity — 258
F. Sex hormones in obesity — 259
G. Other hormonal disorders in obesity — 259
a. Prolactin secretion — 259
b. Somatomedins and obesity — 259
c. Decrease of the pancreatic polypeptide — 259
H. Tolerance to hydrocarbons in obesity — 260
a. General aspect — 260
b. Diabetogenic mechanisms in obesity — 260
I. Hyperliproproteinemia in obesity — 264
a. FFA metabolism in obesity — 266
b. The metabolism of triglycerides in obesity — 267
c. Cholesterol metabolism in obesity — 269
d. Lipoprotein alteration in obesity — 269
J. Hyperuricemia in obesity — 269
K. Hydroelectrolytic disturbances in obesity — 270
L. Acid-base homeostasis in obesity — 270
M. Nitrate balance in obesity — 270
N. The coagulation-fibrinolysis-thrombocyte system in obesity — 271
a. Food lipids and the GFT system — 271
b. Food carbohydrate and the GFT system — 274
c. Alteration of the GFT system — 274
II.2.8. Experimental obesity — 275
A. Experimental obesity in animals — 276
B. Experimental obesity in man — 277
a. Anatomohistologic alterations — 277
b. Endocrinometabolic alterations — 277
c. Alteration of the energy balance — 278
II.2.9. Integration outlook on the obesogen mechanisms — 279
A. Control of energetical equillibrium — 279
B. Growth of energetical ingestion — 279
C. Role and effects of excedentary pathalimentation — 285
a. Effects of normocaloric hyperglucidic alimentation — 286
b. Effects of normocaloric hyperlipidic alimentation — 287
c. Effects of hypercaloric alimentation — 288
D. Diminution of energical expenses — 288

II.3. CLINICAL PICTURE. CLINICAL AND AETIOPATHOGENIC FORMS. THE DIAGNOSIS OF OBESITY — 298

II.3.1. Introduction — 298
II.3.2. Clinical and paraclinical examination of the obese patient — 298

Scanned with OKEN Scanner

A. Motivation of the medical consultation — 299
B. Heredocollateral antecedents. Genetic survey — 299
C. Patients's past history — 300
a. Physiological — 300
b. Pathological — 300
D. Living and occupational conditions — 300
a. Data linked to occupational routes — 300
b. Physical activity regimen — 300
c. Behavioural type — 301
E. Investigation of feeding behaviour — 301
a. Food restrictions — 301
b. Meals and eating behaviour — 303
c. Investigation of previous restrictive diets — 304
d. Analysis of the patient's motivation of his feeding behaviour — 305
e. Feeding patterns of the pregnant women, neonate and child — 305
F. History of the disease — 306
a. Onset of obesity — 306
b. Evolution of obesity — 306
G. Physical examination — 307
H. Paraclinical exploration — 307
I. Interdisciplinary consultation — 308
J. Calculation of the energy balance — 308
II.3.3. Clinical and aetiopathogenic forms — 309
A. Primary obesity. General data — 309
B. Android, gynoid and mixt primary obesity — 309
a. Android obesity — 309
b. Gynoid obesity — 310
c. Mixt obesity — 311
C. Hyperphagia "regulation" obesity. Dynamic phase in the onset of obesity — 311
D. Normal obesity, hypophagia. Metabolic obesity. Static phase of obesity. Constituted obesity — 311
E. Hyperplastic, hypertrophic and mixt obesity — 312
a. Hyperplastic obesity — 312
b. Hypertrophic obesity — 312
c. Mixt obesity — 312
F. Obesity in children Juvenile obesity — 316
a. Classification of juvenile obesity — 317
b. Prevalence of juvenile obesity — 318
c. Feeding behaviour and the energy balance in juvenile obesity — 319
d. Clinical picture — 320
e. Metabolic and endocrine modifications — 320
f. Adipocytometric aspects — 321
g. Prognosis of juvenile obesity — 322
G. Secondary obesity. General data — 322
H. Endocrine obesity — 323
a. Obesity in the adrenometabolic syndrome, Cushing's syndrome and disease — 323
b. Obesity in insulinism — 325
c. Obesity and the polycystic ovary (Stein-Leventhal-syndrome) — 327
d. False labelling of some endocrine obesities — 327
I. Hypothalamic obesity — 328
a. Clinical picture. Prevalence — 328
b. Metabolic and endocrine modifications — 329
c. Adipocytometric data — 330
J. Special forms of obesity. General data — 330
K. The Laurence-Moon-Bardet-Biel syndrome — 330
L. Alström syndrome — 331
M. Morgagni-Stewart-Morel syndrome. Internal frontal hyperostosis — 331
N. Prader-Labhart-Willi syndrome — 332
O. Triglyceride storage disease — 333
P. Paralipodystrophies — 333

Scanned with OKEN Scanner

a. Hyperandroid obesity — 334
b. Hypergynoid obesity — 334
R. Lipomatosis — 337
a. Definition and classification — 337
b. Aetiopathogenesis. Pathologic metabolism of the lipomatous tissue — 337
c. Clinical picture — 338
II.3.4. The diagnosis of obesity — 334
A. Evaluation of the body weight and total adipose tissue — 344
B. Diagnosis of the clinicopathogenetic forms of obesity — 350
a. Diagnosis or elimination of particular forms — 350
b. Diagnosis or elimination of secundary forms — 351
c. Diagnosis of primary forms — 351
C. Diagnosis of complications and morbid associations — 352
D. Statement of the diagnosis — 354

II.4. COMPLICATIONS. MORBID ASSOCIATIONS. OBESITY, RISK FACTOR IN PATHOLOGY — 357

II.4.1. Introduction. Obesity and diminution of life expectancy — 357
II.4.2. Obesity— the cardiovascular and respiratory system — 359
A. Obesity-atherosclerosis correlations, morphologic data — 359
B. Obesity-heart disease correlations, epidemiologic studies — 360
a. Framingham study — 360
b. Studies for an international cooperation in cardiovascular epidemiology — 363
c. The "Los Angeles" cardiologic study — 363
d. Autochtonous studies — 364
e. Arterial hypertension — 366
f. Cerebral atherosclerosis and peripheral arteriopathy — 368
g. Venous pathology — 371
C. The morpho- and physiopathologic bases of cardiovascular morbidity in obesity — 372
D. The respiratory system and obesity — 375
II.4.3. Obesity and the digestive tract — 377
A. Cholecystopathies — 377
B. Liver pathology in obesity — 378
C. Constipation in obese subjects — 379
D. Affection of the oesophagus — 380
II.4.4. Obesity and the osteo-articular system — 380
II.4.5. Obesity, the endocrine system and genital tract. Obesity and pregnancy — 382
A. Endocrine pancreas — 382
B. The adrenocortex — 382
C. Thyroid gland — 382
D. The pituitary body — 382
E. The gonads — 382
F. Pregnancy and obesity — 383
II.4.6. Obesity and the kidneys — 384
II.4.7. Obesity and modification of the skin — 384
II.4.8. Obesity and diabetes mellitus — 385
A. New data in the nosology of diabetes mellitus — 385
a. Classification of diabetes mellitus (DM) — 386
b. Methods of diagnosis in DM and DGT — 393
c. Diagnostic criteria in DM of the adult — 395
d. Diagnostic criteria in DGT in the adult — 398
e. Diagnostic criteria in DM and DGT in children — 399
f. Diagnostic criteria in GD — 399
g. Diagnostic criteria in STAG — 399
h. Decrease of tolerance to potential glucose — 400
l. Provisional classification of DM used in research — 400
j. West's classification — 401
B. Epidemiologic data on obesity-diabetes mellitus relationship — 405
a. Prevention of obesity in diabetes mellitus — 407

Scanned with OKEN Scanner

b. Prevalence of diabetes mellitus in obesity — 410
C. Clinical particularities — 413
II.4.9. Obesity and hyperlipoproteinemias — 414
A. Present data in the nosology and diagnosis of hyperlipoproteinemias — 415
B. Significance of alpha-lipoproteins in metabolic pathology — 422
a. Structure, composition, metabolism and functions of alpha-lipoproteins — 423
b. Quantification of alpha-lipoproteins — 427
c. Alteration of alpha-lipoproteins in pathology — 430
C. Obesity-hyperlipoproteinemia relationship, epidemiologic data — 432
D. Clinical data — 433
II.4.10. Obesity and hyperuricemia — 433
II.4.11. Obesity— risk factor in surgery — 434
II.4.12. Obesity, infections and immunity — 435
II.4.13. The psycho-social aspects of obesity — 436

II.5. THE EPIDEMIOLOGY OF OBESITY — 441

II.5.1. The prevalence of obesity — 441
II.5.2. The natural history of primary obesity. Preobesity — 452

II.6. THE PREVENTION OF OBESITY — 456

II.6.1. Problems in the prevention of obesity — 456
A. Decision of the programme for the prevention of obesity — 456
B. Provisions of the programme for the prevention of obesity 456
II.6.2. Primary prevention of obesity — 458
A. Detection of obesity risk factors — 458
B. Improvement and suppression of obesity risk factors — 460
II.6.3. Secondary prevention of obesity — 464
A. Active detection of obesity — 464
a. The methodology of detection — 464
b. The objectives of detection — 465
B. The early treatment of obesity — 465
II.6.4. Tertiary prevention of obesity — 466

II.7. TREATMENT OF OBESITY — 467

II.7.1. General aspects and problems in the treatment of obesity — 467
II.7.2. Dietetic treatment — 468
A. General principles — 468
a. Caloric input and dietary factors in the treatment of obesity — 469
B. Management of the dietetic treatment — 483
a. Hyperphagia obesity — 483
b. Hypo-normophagia obesity — 484
c. Practical aspects in the dietetic treatment — 485
C. Behaviour therapy — 493
a. General aspects. Objectives — 493
b. Practical aspects in behaviour therapy — 494
c. The results of behaviour therapy — 499
D. Group treatment — 499
II.7.3. Physical training programmes — 499
A. General aspects — 499
B. Indications, methodology, efficiency — 500
C. Changes brought about by physical exercise — 502
D. Accidents, precautions and contraindications in obesity — 506
II.7.4. Drug therapy in obesity — 506
A. General characteristics — 506
B. Drugs acting on the central nervous system („central" anorexis drugs) suppressing appetite — 508

Scanned with OKEN Scanner

a. Chemical structure — 510
b. Mechanisms of action and effects — 510
c. Indications, posology, efficiency — 513
d. Adverse effects, precautions, contraindications — 515
C. Calorigenic drugs — 515
D. Drugs increasing lipomobilization — 517
E. Drugs interfering with intestinal absorption — 517
F. Drugs acting on the stomach ("peripheral" anorexic drugs) — 517
G. Diuretic medication — 518
H. Metabolic blocking drugs: hydroxycitrate — 518
I. Drugs used in particular situations — 518
II.7.5. Treatment by surgical techniques — 518
II.7.6. Other therapeutic methods in obesity — 522
A. Treatment of obesity in health resorts — 522
B. Crenotherapy — 523
C. External balneological procedures — 523
D. Massage — 525
E. Climatotherapy — 525
II.7.7. Differentiated treatment in terms of the clinical form and aetiopathogenesis of obesity — 526
A. Treatment of primary obesity in the adult — 526
B. Treatment of primary obesity in children — 527
C. Treatment of secondary obesities — 527
D. Treatment of particular forms of obesity — 527
E. Treatment of complications and/or morbid associations — 528
a. Cardiac diseases and lowered pulmonary capacity — 528
b. Varicose disease and chronic venous, insuficiency — 528
c. Osteoarticular diseases — 528
d. Cholecystopathies and constipation — 528
e. Physical disorders — 529
f. Dinamic sex disorders — 529
g. Gout or non-gout hyperuricemia — 529
h. Hyperlipoproteinemia — 529
i. Diabetes mellitus — 529
j. Pregnancy and obesity — 530
II.7.8. Surveillance of the patients during treatment. Out-patient follow up of obese subjects — 530

III. LIPIDIC AND LIPOPROTEINIC HEREDOPATHOLOGY

III.1. DELIMITATION OF THE PROBLEM — 539

III.2. HYPOLIPOPROTEINEMIAS — 541

III.2.1. Nosologic framework — 541
III.2.2. Familial A-beta-lipoproteinemia — 542
III.2.3. Familial hypo-beta-lipoproteinemia — 548
III.2.4. Familial deficit of high density lipids. Tangier disease — 551
III.2.5. Other hypolipoproteinemias — 554

III.3. FAMILIAL DEFICIENCY OF LECITHIN-CHOLESTEROL-ACYL-TRANSFERASE — 555

III.4. FAMILIAL DISEASES OF NON-CHOLESTEROL STEROLE STORAGE — 560

III.4.1. Cerebrotendinous xanthomatosis — 560
III.4.2. Xantomatous beta-cytosterolemia — 563

Scanned with OKEN Scanner

III.5. ACID CHOLESTEROL-ESTER-HYDROLASE DEFICIENCY — 566

III.5.1. Wolman's disease — 566
III.5.2. Cholesterol esters storage disease — 568

III.6. FITANIC ACID STORAGE DISEASE : REFSUM SYNDROME — 570

III.7. CERAMIDASE DEFICIENCY. FARBER LIPOGRANULOMATOSIS — 573

III.8. SPHINGOMYELIN LIPOIDOSIS. NIEMANN-PICK DISEASE — 576

III.9. GLUCOSYLCERAMIDE LIPOIDOSIS. GAUCHER'S DISEASE — 580

III.10. GALACTOSYLCERAMIDE LIPOIDOSIS— KRABBE DISEASE— GLOBOID LEUKODYSTROPHY — 584

III.11. SULFATID LIPOIDOSIS— METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY — 587

III.12. DEFICIENCY OF A-ALPHA-GALACTOSIDASE-FABRY'S DISEASE — 590

III.13. GANGLIOSIDOSES — 593

III.14. ACQUIRED LIPOIDOSIS — 598

Scanned with OKEN Scanner

PRESCURTĂRI

AA = aminoacizi
AGL = acid gras liber
cAMP = acid adenozinmonofosforic ciclic
apo = apoproteină
ATG = aterogeneză
ATP = acid adenozintrifosforic
ATS = ateroscleroză
chilo = chilomicroni
CoA = coenzima A
col. HDL = colesterol conținut în HDL (alfa-lipoproteine)
col. LDL = colesterol conținut în LDL (beta-lipoproteine)
col. VLDL = colesterol conținut în VLDL (pre-beta-lipoproteine)
DZ = diabet zaharat
DZI = diabet zaharat insulinodependent
DZN = diabet zaharat non-insulinodependent
DZNN = diabet zaharat non-insulinodependent, non-obez
DZNO = diabet zaharat non-insulinodependent obez
G.A.B.A. = acid α-aminobutiric
GIP = greutatea ideală procentuală
GNG = gluconeogeneză
HC = hidrați de carbon (glucide)
HDL = lipoproteine cu densitate mare (,,high density lipoprotein'')
HL = hiperlipidemie
HLA = antigen uman leucocitar (,,human leukocyte antigen'')
HLP = hiperlipoproteinemie
HTA = hipertensiune arterială
IDL = lipoproteine cu densitate intermediară
IMC = indicele masei corporale
IO = insulină obișnuită sau insulină ordinară
IP = indicele ponderal
IRI (,,imunoreactiv insulin'') = insulina imunoreactivă
LCAT = lizolecitin-colesterol-acil-transferază
LDL = lipoproteine cu densitate mică (,,low density lipoprotein'')
LP = lipoproteine
LPL = lipoprotein-lipază
MAP = masa adipoasă patogenă
MLA = masa lipidică adipocitară
MNA = masa non-adipoasă
MSC = masa slabă a corpului
MTTA = masa totală a țesutului adipos
PEFM = excesul masei adipoase patogene
PGE = prostaglandine
PLC = vezi PLM
PLM (,,proinsulin-like material'') = proinsulină + produși intermediari [sinonime: PLC (,,proinsulin-like component''), ,,Big insulin'']
PMEFM = maximumul masei adipoase patogene
STG = scăderea toleranței la glucoză
STH = hormonul somatotrop
TG = trigliceride
TIR (,,total imunoreactiv material'') = totalul materialului insulinic imunoreactiv
TTGC = testul toleranței la glucoză cu cortizon
TTGiv = testul toleranței la glucoză pe cale intravenoasă
TTGO = testul toleranței la glucoză pe cale orală
VLDL = lipoproteine cu densitate foarte mică (,,very low density lipoprotein'').

Scanned with OKEN Scanner

I. ŢESUTUL ADIPOS

Scanned with OKEN Scanner

I.1. INTRODUCERE. IMPORTANŢA PROBLEMEI

Ţesutul adipos este compus din agregate de celule, localizate în întreg corpul uman în locuri predeterminate prin diferenţiere: rolul primordial al acestor celule este stocarea trigliceridelor ca sursă potenţială de energie (1).

Cunoştinţele asupra ţesutului adipos au evoluat contradictoriu de-a lungul anilor. În anul 1890, se citează prima lucrare asupra acestei tematici, ea aparţinînd lui Richer (cit. de 3). În continuare, se notează şi alte studii: Batkin (1915), Hille (1923), Oeder (1913). În ciuda acestor preocupări, progresele înregistrate, privite în lumina concepţiei actuale, sînt minore. Aşa de exemplu, în 1940, Wells (cit. de 1) îşi intitulează lucrarea „Ţesutul adipos — un subiect neglijat". Începînd cu anul 1948, pe baza lucrărilor lui Wertheimer, Shapiro, Hausberger, Vague, ţesutul adipos este în parte reconsiderat, în special datorită rezultatelor spectaculoase ale experienţelor „in vitro", care demonstrează că aici şi nu în ficat are loc preponderent transformarea glucidelor în lipide (2). Anul 1956 marchează, prin lucrările independente ale lui Dole şi colab., Gordon şi colab., Laurell şi colab., izolarea acizilor graşi liberi, declanşînd efectuarea a numeroase studii, care toate converg spre ideea rolului deosebit jucat de ţesutul adipos în stocarea energiei sub formă de trigliceride şi în eliberarea ei sub forma acizilor graşi liberi, care sînt oxidaţi la nivelul organelor de mare consum energetic.

Un aport deosebit la înţelegerea biochimiei adipocitare îl aduce Rodbell, care în 1961 introduce eleganta metodă de cercetare a adipocitului izolat („ghosts"). A fost numit pentru aceasta „părintele celulei grase". Amelioarea condiţiilor de experimentare a făcut posibil ca Sutherland şi echipa sa să elaboreze conceptul „celui de al doilea mesager", care are la bază unitatea funcţională „hormon — receptor — adenilciclază — cAMP — fosfodiesterază". Premiul Nobel a încununat acest extrem de valoros concept. Ulterior, extinderea cercetărilor a vizat celularitatea ţesutului adipos (Hirsch), explorată prin puncţie-biopsie şi mai ales prin metoda culturilor de celule adipoase.

În felul acesta, ţesutul adipos este aşezat, alături de ficat, la loc central în metabolismul lipidic şi lipoproteinic. Reconsiderarea ţesutului adipos nu este făcută numai din punct de vedere biochimic, ci, şi aceasta este poate mai

important, din punctul de vedere al valorii sale în patologia umană. Nu este vorba numai de obezitate, ci și de rolul țesutului adipos în aterogeneză, diabet zaharat, hiperlipoproteinemii, hiperuricemii. Problema se extinde și asupra altor boli: hipertensiunea arterială, cardiopatiile ischemice, boala cerebrovasculară, litiaza biliară etc.

Iată motivația logică pentru care am considerat firesc să prezentăm problematica structurală și funcțională, inclusiv metodologia de investigație a țesutului adipos, ca o secțiune aparte a monografiei. Unele aspecte au fost analizate în primul volum al „Lipidologiei clinice". Vor fi reluate succint și interpretate eventual prin prisma unor noi achiziții.

Scanned with OKEN Scanner

I.2. STRUCTURA ŞI PRINCIPALELE FUNCŢII ALE ŢESUTULUI ADIPOS UMAN

Din punct de vedere histofuncțional, sînt două tipuri de țesut adipos: alb și brun, ambele fiind considerate țesuturi conjunctive specializate, cu o triplă origine: mezenchimală, fibrocitară și reticulohistiocitară (4).

I.2.1. ȚESUTUL ADIPOS ALB

La om, proporția covîrșitoare o formează țesutul adipos de tip alb. Acesta este distribuit preferențial perivisceral sau subcutanat, fiind format din adipocite, mastocite, fibre reticulare de susținere, vase și nervi (4) (fig. I.1.).

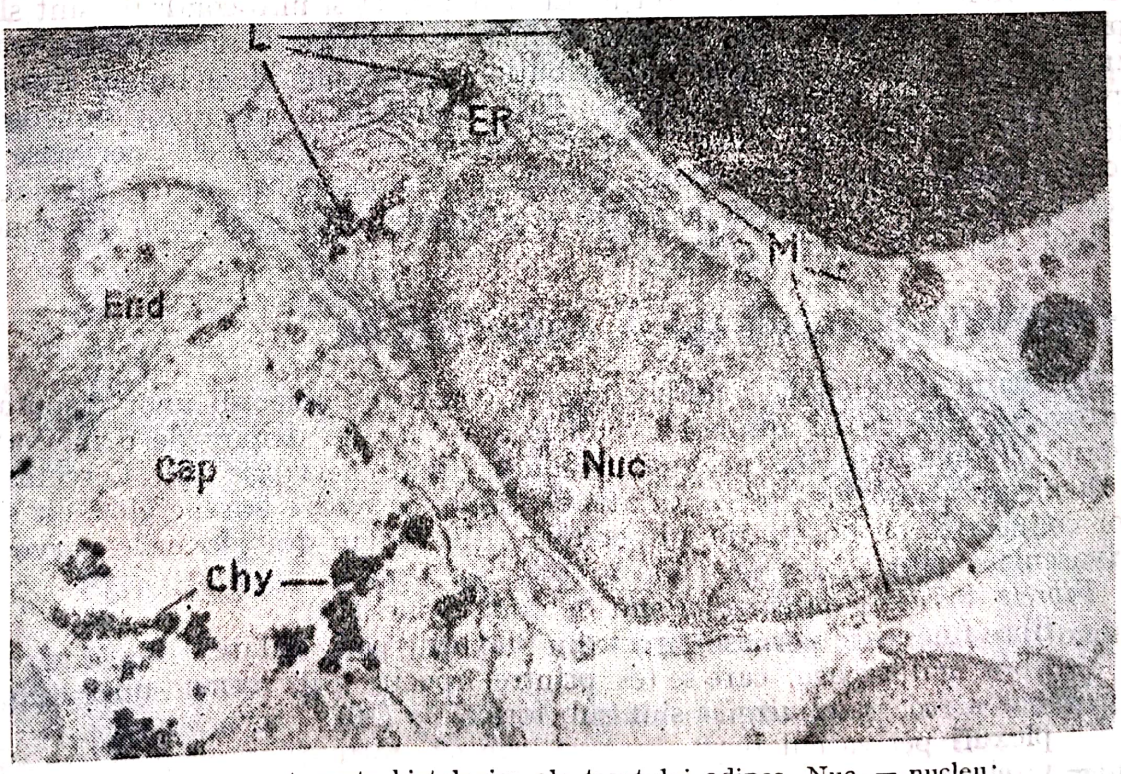


Fig. I. 1 — Aspecte histologice ale țesutului adipos. Nuc. = nucleu; ER=Ergastoplasmă; L=lipide; M=mitocondrii; Cap.=capilar; End.=reticul endoplasmic; Chy.=chilomicroni.

A. ADIPOCITUL

Adipocitul este elementul definitoriu al țesutului gras. Elementul esențial care contribuie în cea mai mare parte la maturarea adipocitului este acumularea treptată a trigliceridelor (12).

a. LA MICROSCOPUL OPTIC

Adipocitul adult apare ca o celulă mare, rotundă, cu diametrul de aproximativ 50 — 120 μ (4,8). Cea mai mare parte a citoplasmei este ocupată de picăturile trigliceridice, care formează o vacuolă mare și unică. Aceasta împinge citoplasma și nucleul la periferie, realizîndu-se aspectul de „inel cu pecete" (4).

b. LA MICROSCOPUL ELECTRONIC

Adipocitului i se recunosc numeroase mitocondrii și un reticul endoplasmatic slab reprezentat (8). Mitocondriile variază ca formă de la aspectul ovoid la cel filamentar. În interiorul lor, se remarcă granule mici dar dense, ceea ce trădează o intensă activitate metabolică (8).

B. MASTOCITUL

Cercetările lui Diculescu și colab. (10) au relevat rolul funcțional deosebit al mastocitelor în reglarea activității adipocitelor. Deși mitocondriile sînt slab reprezentate în aceste celule, studiile de histoenzimologie demonstrează totuși o intensă activitate metabolică. Distribuția mastocitelor de-a lungul fibrelor nervoase, la nivelul peretelui capilar și la suprafața adipocitelor dovedește interrelația funcțională dintre adipocit—mastocit—elementele nervoase și și cele vasculare (10). Într-adevăr, Diculescu demonstrează printre alte activități mastocitare și pe aceea de reglare a permeabilității capilarelor din zonele de țesut adipos metabolic activ (10).

C. INERVAȚIA FUNCȚIONALĂ A ADIPOCITELOR

Inervația funcțională a adipocitelor a constituit obiectul unor disputate controverse. Clasic, s-a admis că celulele adipoase nu dispun de o inervație proprie, la suprafața lor neevidențiindu-se filete nervoase (8). Cercetările lui Diculescu atestă însă prezența atît a fibrelor nervoase adrenergice, cît și a celor colinergice cu destinație adipocitară. Ele provin din plexurile nervoase perivasculare (10).

Fibrele nervoase adrenergice sînt de două tipuri (10):
— fibre fine, care pornesc direct din plexurile pericapilare;
— fibre mai groase, care se țes printre lipocite sub forma unei rețele.

Fibrele nervoase colinergice sînt sub formă de (10):
— plexuri perivasculare;
— rețele nervoase tisulare, din care pleacă;
— terminațiile nervoase.

Scanned with OKEN Scanner

Dubla inervație funcțională, adrenergică și colinergică, a adipocitelor are o semnificație deosebită pentru homeostazia energetică, fiind în corelație directă cu procesele de lipoliză.

D. VASCULARIZAȚIA ȚESUTULUI ADIPOS

Țesutul adipos alb are o vascularizație mai slab reprezentată comparativ cu țesutul de tip brun. Este dispusă sub formă de plexuri capilare, de la care pleacă ramuri spre adipocite. De remarcat faptul că fiecare capilar de distribuție adipocitară are o dublă inervație, adrenergică și colinergică (10). Totodată s-a demonstrat pentru aceste capilare o intensă capacitate de autoreglare a fluxului sanguin (11).

E. PRINCIPALELE FUNCȚII ALE ȚESUTULUI ADIPOS ALB

Principalele funcții ale țesutului adipos alb sînt:

a. stocarea trigliceridelor, care fiind o sursă potențială de energie, intervin în homeostazia energetică;

b. captarea glucozei, pe care apoi o metabolizează pe diferite căi: are deci rol foarte important în homeostazia glicemică;

c. rol în reglarea apetitului;

d. rol protector pentru viscere;

e. rol în termoreglare.

1.2.2. ȚESUTUL ADIPOS BRUN

La om, țesutul adipos de tip brun este reprezentat doar excepțional. Astfel, la sugar este prezent în regiunea gîtului, toracelui și în spațiul retroperitoneal (4).

Țesutul adipos brun este format din celule poliedrice, cu dimensiuni de 25 — 40 μ (8), ce conțin un nucleu dispus la periferia citoplasmei. Aceasta, deși încărcată cu lipide, nu are aspect vacuolar, ci granular. Se remarcă, de asemenea, prezența unui mare număr de mitocondrii (4,8).

Acest tip de țesut adipos este dotat cu o bogată rețea capilară (4), precum și cu o dublă inervație adrenergică și colinergică (10).

Deși la animalele hibernante i se descriu multiple funcții (în termoreglare, lipogeneză, lipoliză), este greu de transpus acestea la om, la care, pînă în prezent, semnificația țesutului adipos brun nu se cunoaște exact.

I.2.3. PRECIZĂRI LEGATE DE NOMENCLATURĂ

În literatura de specialitate (26) apar următoarele precizări referitoare la histologia țesutului adipos:

— *Adipocitul sau celula grasă* este celula non-divizibilă, avînd ca funcție principală stocarea lipidelor. Se disting două tipuri de adipocite:

● adipocitul matur, adică acela care a acumulat suficiente lipide pentru a forma un singur „glob";

● adipocitul „gol", care conține o cantitate redusă de trigliceride, dar care prin hipertrofie devine adipocit matur; termenul este sinonim cu cel de preadipocit.

— *Compartimentul matur al țesutului adipos* se referă la acea parte a țesutului care este formată din adipocite mature. După tratarea țesutului adipos cu colagenază și centrifugare, adipocitele mature rămân în supernatant (fig. I.2).

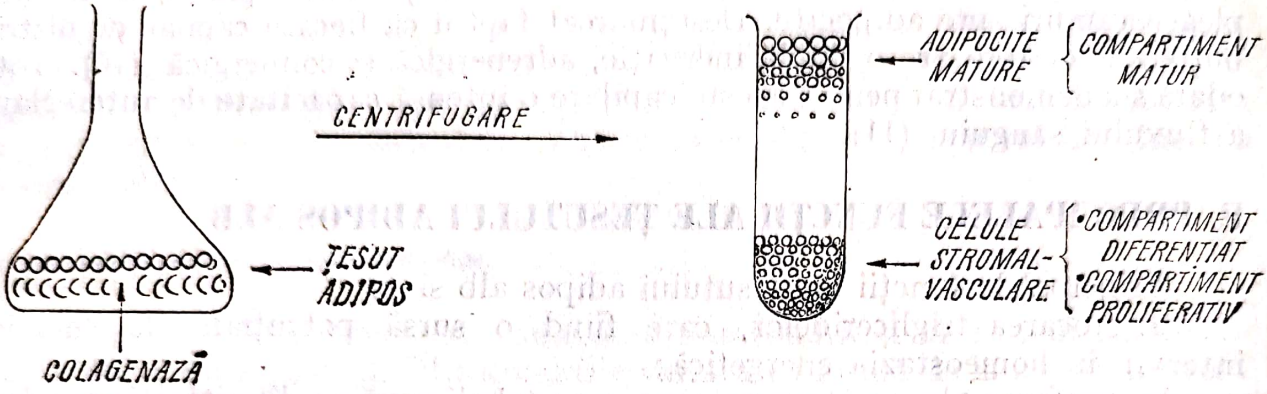


Fig. 1.2 — Diferențierea compartimentelor țesutului adipos prin digestia cu colagenază și centrifugare (după Gurr și Kirtland, 26).

— *Celulele stromale*; *celulele stromalvasculare* sînt celulele neincluse în compartimentul matur, iar după digestia tisulară și centrifugare formează infranatantul (fig. I.2). Sub aspect teoretic, aici se pot distinge două compartimente:

● compartimentul proliferativ, format din celule „în diviziune";

● compartimentul diferențiat, ce conține celule non-divizibile, de exemplu adipocite goale.

„Filling" este termenul ce definește migrarea celulelor din compartimentul diferențiat spre compartimentul matur ca o consecință a acumulării treptate de lipide și deci a maturizării lor.

Țesutul adipos este compus din agregate de celule grase, variate, celule asociate țesutului conjunctiv și un sistem vascular prin care se asigură nutriția elementelor celulare.

Considerăm ca utilă cunoașterea nomenclaturii utilizate în literatură și de noi în textul care urmează, referitoare la comportamentele corpului uman, fără de care „înțelegerea" țesutului adipos este mai dificilă (12):

— grăsimea corporală ("body fat"): reprezintă cantitatea de trigliceride și alte grăsimi prezente în corp;

— apa corporală ("body water") se referă la cantitatea totală de apă din organism;

— masa slabă a corpului (MSC — "lean body mass") este acea fracțiune a greutății corpului care se exprimă prin apa totală procentuală din țesuturile „slabe", cum sînt mușchii și ficatul;

— masa celulară ("cell mass") se referă la greutatea componentelor celulare ale corpului;

— masa non-adipoasă (MNA) ("fat free body") definește fracțiunea non-adipoasă a greutății corporale.

Scanned with OKEN Scanner

I.3. COMPOZIŢIA ŢESUTULUI ADIPOS

Ţesutul adipos reprezintă aproximativ 21% din greutatea unui subiect normal de 70 kg — aproximativ 15 kg. În tabelul I. 1. sînt redaţi constituenţii majori ai corpului uman, precum şi energia potenţială din fiecare sector.

Tabelul I.1

Principalii constituenţi ai corpului la un subiect normal de 70 kg (bărbat); este menţionată energia potenţială din fiecare sector (modificat după Bray, 12)

Parametrii	kg	Kcal.
Greutatea corporală	70	
Ţesutul adipos (TG adipocitare)	15(21,3%)	135 000
Proteine (muşchi)	6	24 000
Glicogen — hepatic	0,07	280
— muscular	0,12	480
Glucoză	0,020	80
Apă	42	—

Evaluarea comportamentelor corpului uman, deci şi a ţesutului adipos, se face prin (12):

— metode directe — prin determinarea compoziţiei cadavrelor;

— metode indirecte, care la rîndul lor se bazează pe anumite formule (exemplul clasic este indicele Broca) sau pe măsurători antropometrice. Acestea vor fi detaliate în alt capitol.

În tabelul I.2. este redată compoziţia ţesutului adipos uman. Remarcăm preponderenţa netă a lipidelor (90,3%), dintre care 86% sînt reprezentate de trigliceride. Colesterolul şi fosfolipidele sînt prezente într-o proporţie mai redusă, la fel ca azotul (0,26%) şi acidul dezoxiribonucleic (0,0074%).

La omul normoponderal, acizii graşi care intră în compoziţia trigliceridelor adipocitare sînt în cea mai mare parte reprezentaţi de acidul oleic (53%),

Scanned with OKEN Scanner

palmitic (20%) și palmitoleic (10,7%) (tabelul I.3). Concentrația acidului stearic din adipocite este corelată negativ cu concentrația trigliceridelor serice și corelată pozitiv cu concentrația col. HDL (169).

Tabelul II.2

Compoziția (%) țesutului adipos subcutanat uman (după Bray, 12)

Componența	%
Țesut crud	100
Țesut umed	91,1
Lipide totale	90,3
Trigliceride	86,0
Colesterol	0,16
Fosfolipide	0,15
Azot	0,26
Acid dezoxiribonucleic	0,0074

Tabelul I.3.

Acizii grași din trigliceridele țesutului adipos gluteal uman obținut prin puncție-aspirație (după Bray, 12)

Acid gras	Proporția de reprezentare (%)
Lauric (12:0)	0,7
Miristic (14:0)	0,5
(14:1)	1,1
(15:0)	0,6
Palmitic (16:0)	20,0
Palmitoleic (16:1)	10,7
Stearic (18:0)	3,4
Oleic (18:1)	53,0
Linoleic (18:2)	7,1

Volumul ocupat de lipidele adipocitare este reflectat indirect de scăderea apei intracelulare și creșterea apei extracelulare. Astfel, dacă la majoritatea celulelor apa intracelulară reprezintă 60% din greutatea celulei, în cazul adipocitului provenit de la un normoponderal ea reprezintă 54%, iar dacă este vorba de un adipocit prelevat de la un obez procentajul scade la 52% (Bray, 12).

Azotul adipocitar este în cantitate de 26 mg/100 mg țesut proaspăt (12). S-a remarcat o corelație pozitivă între conținutul de azot, fosfolipide și ADN (12).

ADN adipocitar este invers corelat cu mărimea adipocitului și cu conținutul său în lipide totale (predominant trigliceride) (12).

Scanned with OKEN Scanner

I.4. CELULARITATEA ŞI MASA TOTALĂ A ŢESUTULUI ADIPOS

I.4.1. GENERALITĂŢI

Între anii 1959 — 1975, mai multe echipe de cercetători au elucidat, în parte, unele aspecte ale celularității țesutului adipos. Este vorba de investigarea cantitativă a numărului, de măsurare a taliei și greutății adipocitelor (adipocitometrie) (12—23).

Metodele de investigare a celularității țesutului adipos (cap. I.6) au avantaje și dezavantaje cunoscute (12, 14). Ca atare, datele pe care le furnizează sînt pasibile de erori, dintre care unele destul de mari. Pe de altă parte, prelevarea țesutului adipos la om din mai multe regiuni topografice pentru a se calcula și diferențele regionale este foarte dificil de realizat. Neajunsurile sînt și mai mari la copii, unde țesutul adipos este bogat în preadipocite (prelipocite), care avînd dimensiuni sub 20 microni nu pot fi evidențiate corect. Din aceste motive, adipocitometria nu este o cuantificare „stricto sensu", ci mai degrabă o estimare. Totuși datele pe care cercetările menționate le-au furnizat au permis elaborarea unor concluzii, care cel puțin în parte au ajutat la taxonomia, patogeneza și terapia obezității. Dacă i se recunosc limitele, adipocitometria devine o metodă valoroasă de investigație.

Studiul dimensiunilor adipocitare este important și în interpretarea datelor referitoare la metabolismul intracelular. Björntorp (18) consideră că aria suprafeței celulare este un factor reglator major, care la rîndul său depinde de diametrul și volumul adipocitar.

I.4.2. NUMĂRUL ADIPOCITELOR

În tabelele I.4, 5, 6 sînt redate date din literatura referitoare la numărul adipocitelor la subiecții normali — normoponderali. După cum este lesne de remarcat, ele variază destul de mult, faptul fiind explicat prin lipsa metodologiei și a eșantioanelor unitare (vîrstă, sex, regiuni topografice etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I.4.

Numărul și dimensiunile adipocitelor la subiecți normali (după Björntorp, 15)

Parametri	Bărbați		Femei	
	23 ani	50 ani	23 ani	50 ani
● Masa totală a țesutului adipos (kg)	11	19	6	16
● Numărul adipocitelor ($\times 10^{10}$)	2,5	2,8	4,2	3,6
● Dimensiunile adipocitelor (μm)				
din regiunile — abdominală	73	102	79	102
— fesieră	—	—	87	109
— gluteală	76	110	—	—

Tabelul I.5.

Celularitatea țesutului adipos la bărbați și femei (simplificat după Sjöstrom și colab., cit. de 12)

Parametri	Bărbați	Femei
● Masa totală a țesutului adipos (kg)	4,8	11,8
● Numărul adipocitelor ($\times 10^{-9}$)	17,5	41,4
● Variația regională ($\times 10^{-3}$)		
epigastru	39	53
femural	17	28
gluteal	35	46

Tabelul I.6

Volumul și numărul adipocitelor la subiecții normali; date din literatură (după Guy-Grand și Rebuffe-Scrive) (13)

Autorii	Numărul subiecților	Vîrsta	Sexul	Masa țesutului adipos (kg)	Regiunea	Volum (γ lipide/celulă)	Număr ($\times 10^{10}$)
Hirsch — 1966	5	—	—	18	fesieră	0,66±0,07	2,68±0,18
Bray — 1970	12	19—78	♂	20,3	abdominală	0,24±0,03	8,4 ±0,8
Björntorp — 1971	58	55	♀	18,5	abdominală	0,26±0,23	3,3 ±1,3
Brook — 1972	17	22—60	♂	—	—	0,69±0,23	2,8 ±0,7
Salans — 1973	21	41	♂	14	6 regiuni	0,41±0,02	3,7 ±0,1
Guy-Grand — 1973	16	25	♀	12	fesieră	0,75±0,04	1,7 ±0,2

Media numărului adipocitelor se apreciază a fi de $3,3 \times 10^{10}$ ea variind între 2,5 și 4,2 (15). Factorii răspunzători de această variabilitate sînt:

A. MASA TOTALĂ A ȚESUTULUI ADIPOS (MTTA)

Variațiile cantitative ale masei totale a țesutului adipos se explică atît prin variațiile numărului, cît și ale dimensiunilor adipocitelor (12, 13, 15, 18)

B. SEXUL ŞI REGIUNEA TOPOGRAFICĂ

Aproape toate investigaţiile raportează numărul mai mare de adipocite la femei, comparativ cu bărbaţii de aceeaşi vîrstă (12, 13, 15, 18). Această diferenţă se accentuează în special în regiunea epigastrică şi femurală (tabelul I.5.).

C. VÎRSTA

La adultul tînăr, numărul adipocitelor este mai redus decît la bărbatul de 50 ani. La femei, relaţia este inversă (tabelul I.4.).

Numărul adipocitelor creşte rapid începînd cu cea de a 30-a săptămînă de gestaţie şi continuă să crească în tot cursul primului an de viaţă (23, 25). Ulterior, ritmul se încetineşte. În jurul vîrstei de 20—24 ani (15), se consideră că toate adipocitele sînt mature şi nu se mai înmulţesc. Există şi alte ipoteze ce vor fi detaliate în cap. I.4.5.

D. FACTORI NUTRIŢIONALI ŞI HORMONALI

Creşterea numărului adipocitelor şi pragul la care aceasta se opreşte este influenţată de următorii factori (13, 19, 23):

— alimentaţia: în cazul unei alimentaţii hipercalorice chiar din primul an de viaţă, numărul adipocitelor va fi crescut (25), fenomenul invers fiind descris în cazul subnutriţiei;

— hormonul somatotrop se pare că accentuează înmulţirea acestor celule;

— sedentarismul din perioada copilăriei şi a pubertăţii facilitează hipercelularitatea.

E. FACTORUL GENETIC

Date referitoare la influenţa factorului genetic asupra numărului adipocitelor provin numai din experimentele efectuate la animale (12). Aspectul va fi detaliat în capitolul II. Amintim doar că la şobolan hiperplazia ţesutului adipos a fost transmisă la descendenţi (Johnson, cit. de 12). Este posibil ca şi la om să existe un astfel de mecanism. Este probabilă şi inducerea unei hipercelularităţi adipoase la făt printr-o alimentaţie hipercalorică a mamei în ultima perioadă a sarcinii (detalii cap. II.2.5.).

I.4.3. DIMENSIUNILE ADIPOCITELOR

Dimensiunile adipocitelor, exprimate sub formă de „talie adipocitară" (μm) „sau" greutatea adipocitară (γ — trigliceride/celulă) sînt redate în tabelele I.4., I.6. şi fig. 1. Aproape similar cu situaţia existentă în cazul numărului adipocitelor, şi dimensiunile lor, comunicate de diferite echipe, variază în limite largi. Media greutăţii adipocitare la adult este de 0,50—

B. SEXUL ȘI REGIUNEA TOPOGRAFICĂ

Aproape toate investigațiile raportează numărul mai mare de adipocite la femei, comparativ cu bărbații de aceeași vîrstă (12, 13, 15, 18). Această diferență se accentuează în special în regiunea epigastrică și femurală (tabelul I.5.).

C. VÎRSTA

La adultul tînăr, numărul adipocitelor este mai redus decît la bărbatul de 50 ani. La femei, relația este inversă (tabelul I.4.).

Numărul adipocitelor crește rapid începînd cu cea de a 30-a săptămînă de gestație și continuă să crească în tot cursul primului an de viață (23, 25). Ulterior, ritmul se încetinește. În jurul vîrstei de 20—24 ani (15), se consideră că toate adipocitele sînt mature și nu se mai înmulțesc. Există și alte ipoteze ce vor fi detaliate în cap. I.4.5.

D. FACTORI NUTRIȚIONALI ȘI HORMONALI

Creșterea numărului adipocitelor și pragul la care aceasta se oprește este influențată de următorii factori (13, 19, 23):

— alimentația: în cazul unei alimentații hipercalorice chiar din primul an de viață, numărul adipocitelor va fi crescut (25), fenomenul invers fiind descris în cazul subnutriției;

— hormonul somatotrop se pare că accentuează înmulțirea acestor celule;

— sedentarismul din perioada copilăriei și a pubertății facilitează hipercelularitatea.

E. FACTORUL GENETIC

Date referitoare la influența factorului genetic asupra numărului adipocitelor provin numai din experimentele efectuate la animale (12). Aspectul va fi detaliat în capitolul II. Amintim doar că la șobolan hiperplazia țesutului adipos a fost transmisă la descendenți (Johnson, cit. de 12). Este posibil ca și la om să existe un astfel de mecanism. Este probabilă și inducerea unei hipercelularități adipoase la făt printr-o alimentație hipercalorică a mamei în ultima perioadă a sarcinii (detalii cap. II.2.5.).

I.4.3. DIMENSIUNILE ADIPOCITELOR

Dimensiunile adipocitelor, exprimate sub formă de „talie adipocitară" (μm) „sau" greutatea adipocitară (γ — trigliceride/celulă) sînt redate în tabelele I.4., I.6. și fig. 1. Aproape similar cu situația existentă în cazul numărului adipocitelor, și dimensiunile lor, comunicate de diferite echipe, variază în limite largi. Media greutății adipocitare la adult este de 0,50—

0,60 μg trigliceride, iar la tineri de 0,40 μg trigliceride (19). Exceptînd factorii care țin de metoda de investigație sau de lipsa unui eșantion populațional corespunzător, următorii parametri influențează dimensiunile adipocitelor:

A. MASA TOTALĂ A ȚESUTULUI ADIPOS

Între masa totală a țesutului adipos și dimensiunile adipocitelor este o relație direct proporțională, în special după vîrsta de 20—24 ani cînd creșterea masei se face datorită hipertrofiei adipocitare și nu datorită hiperplaziei, fenomen predominant pînă la această vîrstă (13, 15).

B. SEXUL, VÎRSTA ȘI REGIUNEA TOPOGRAFICĂ

În regiuni topografice similare, bărbații în vîrstă de 23 ani au o talie adipocitară mai mică decît femeile de aceeași vîrstă. În grupul de vîrstă de 50 ani, dimensiunile celulare sînt identice (15). Cele mai mari greutăți adipocitare se evidențiază la bărbați tineri în regiunea femurală și gluteală, iar la femeile de aceeași vîrstă în special în regiunea gluteală urmată de cea femurală (19). La adulți, dimensiunile adipocitelor din regiunile hipogastrică, femurală și gluteală depășesc cu mult atît în cazul femeilor, cît și al bărba-

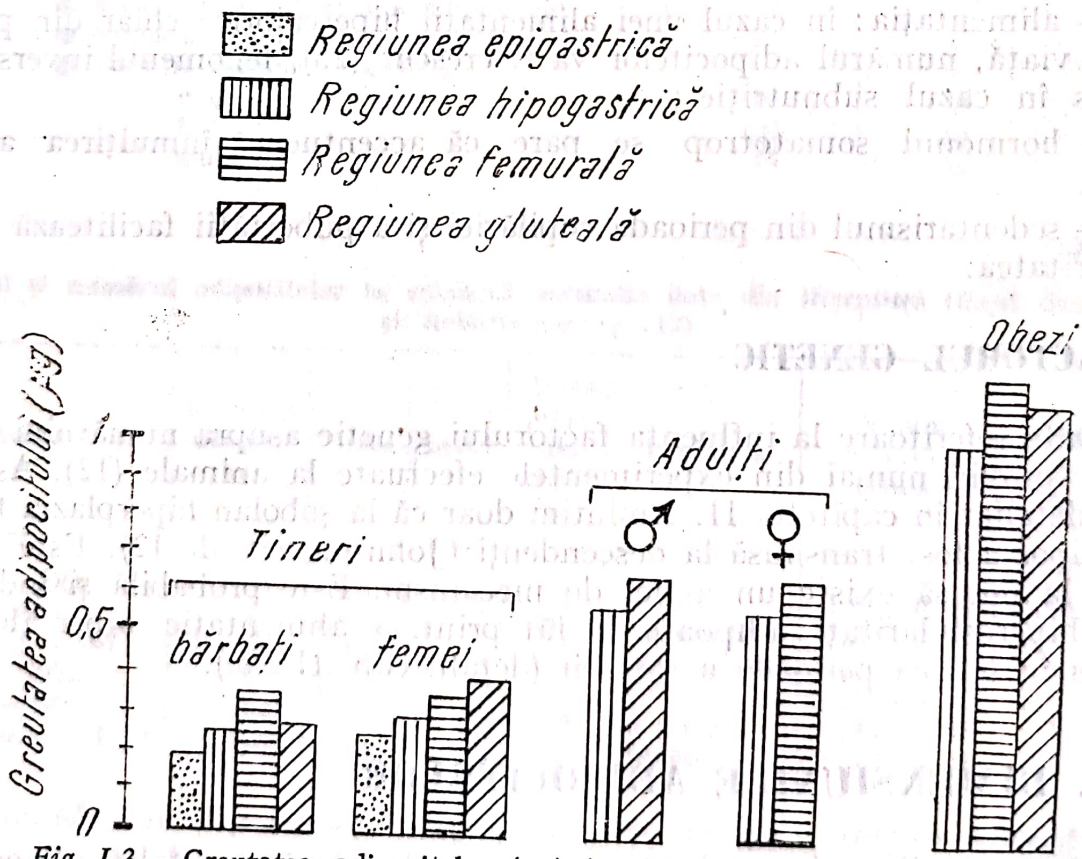


Fig. I.3 — Greutatea adipocitelor (μg) în diferite regiuni ale corpului (modificat după Björntorp, 19).

ților pe cele din regiunile topografice similare de la tineri (19) (fig. I.3.). La bărbați, adipocitele provenite din depozitele interne sînt mai mici decît cele ce aparțin țesutului adipos subcutanat (26).

Se poate afirma deci că pînă la vîrsta de 20—24 ani, creșterea masei adipoase se realizează prin creșterea accentuată a numărului și creșterea moderată a dimensiunilor adipocitelor, în timp ce după această vîrstă are loc doar mărirea dimensiunilor celulare (12, 13, 15, 16, 18—24).

I.4.4. MASA TOTALĂ A ȚESUTULUI ADIPOS

Masa totală a țesutului adipos („total body fat") este rezultatul produsului dintre numărul și greutatea medie a adipocitelor (13). Metodele prin care se evaluează sînt redate în cap. I.6.

Factorii care influențează masa totală a țesutului adipos la om sînt următorii:

A. VÎRSTA ȘI SEXUL

Așa cum s-a menționat mai sus, țesutul adipos începe să se dezvolte începînd cu cea de a 30-a săptămînă de gestație (25), creșterea sa fiind lentă pînă la naștere după care, în primul an de viață, dezvoltarea sa este impresionantă. Urmează o scădere moderată de la aproximativ 25% la 15—20%, aceste cifre fiind caracteristice în momentul apariției pubertății. Pînă

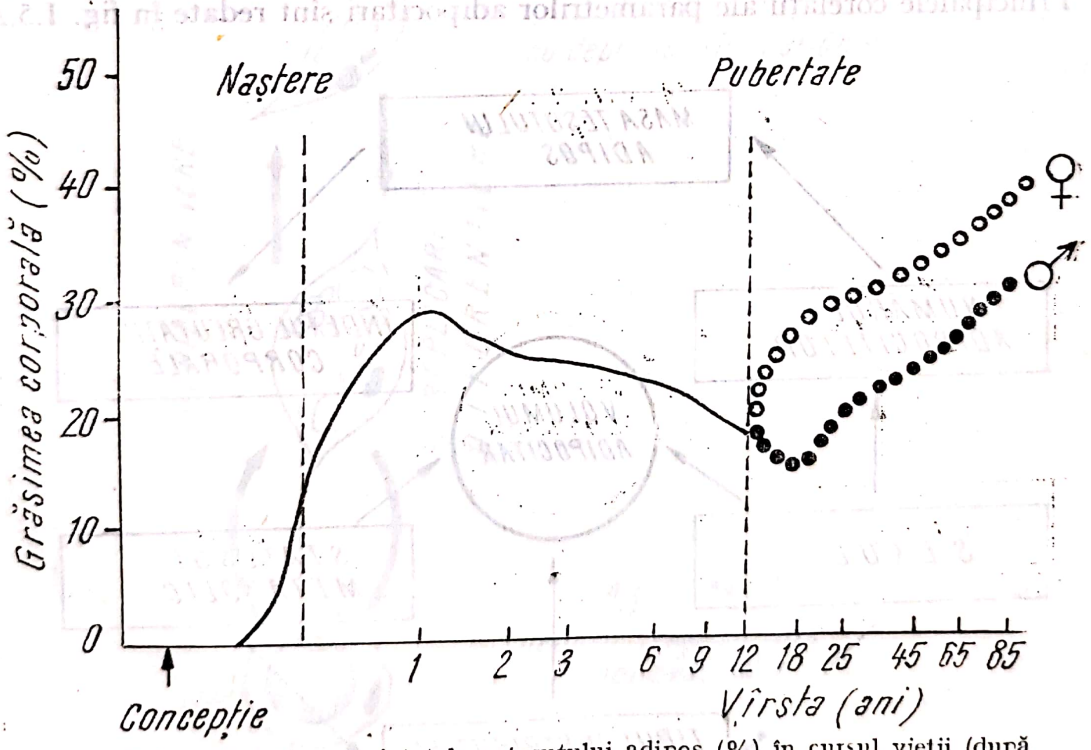


Fig. I.4. — Variația masei totale a țesutului adipos (%) în cursul vieții (după Friis—Hansen, cit. de 12).

la pubertate nu sînt diferențe semnificative între cele două sexe. Odată cu pubertatea masa totală a țesutului adipos la femei o depășește constant pe cea a bărbatului (12) (fig. I.4.).

B. ACTIVITATEA FIZICĂ

Este un fapt de recunoaștere unanimă că un regim crescut de activitate fizică reduce masa totală a țesutului adipos atît prin reducerea dimensiunilor, cît și a numărului adipocitelor pînă la vîrsta de 20—24 ani. Se citează cazurile unor sportivi de mare performanță la care masa totală a țesutului adipos era de numai 3—5% (12).

Hipercinematoza este un factor care în mod cert predispune la creșterea atît a numărului adipocitelor (pînă la vîrsta de 20—24 ani), cît și a dimensiunilor lor în perioada adultă, ambele contribuind deci la amplificarea masei totale a țesutului adipos (12).

C. COMPORTAMENTUL ALIMENTAR

Alimentația hipercalorică, mesele rare dar copioase, în cadrul unui comportament alimentar abuziv, măresc masa țesutului adipos prin facilitarea umplerii cu trigliceride a preadipocitelor și prin favorizarea înmulțirii lor (12) (detalii în cap. II.2.).

Principalele corelații ale parametrilor adipocitari sînt redate în fig. I.5.A.

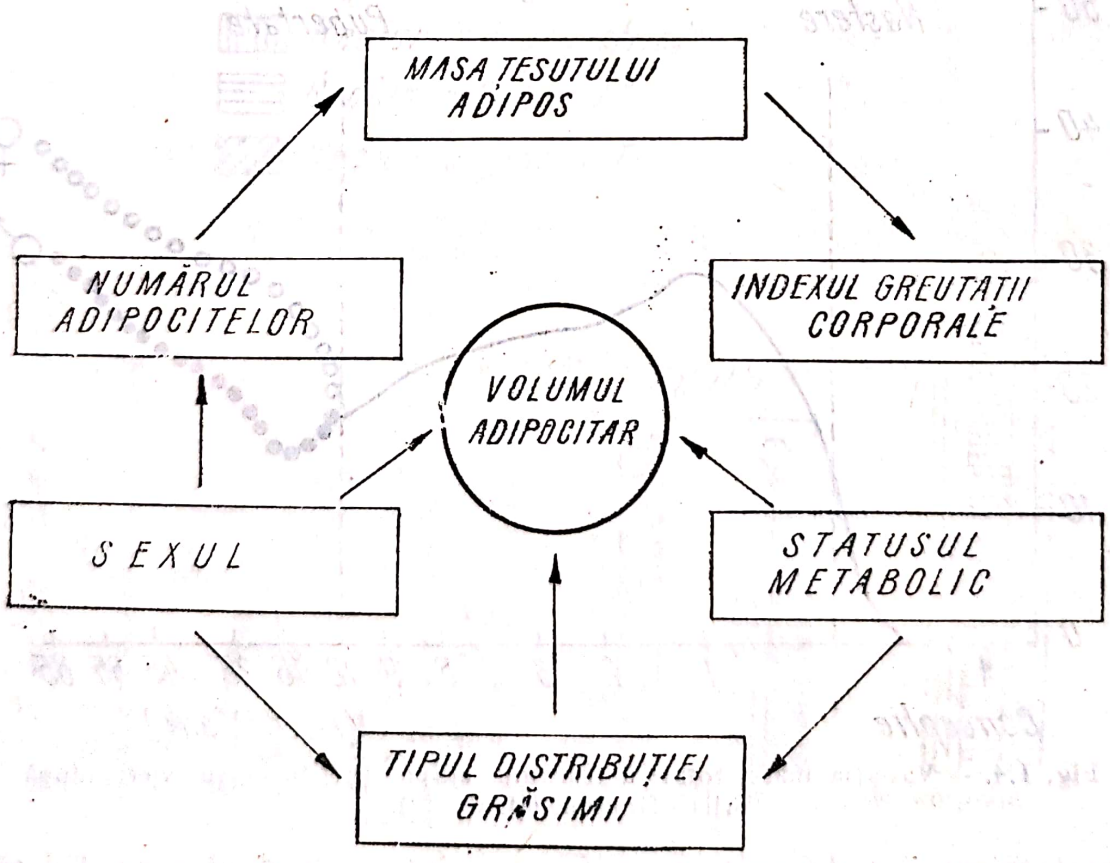


Fig. I.5 A — Principalele corelații ale parametrilor adipocitari (după Leonhard, Hanefeld și Haller, 27).

I.4.5. ORIGINEA ȘI DEZVOLTAREA ȚESUTULUI ADIPOS

Țesutul adipos este de origine mezenchimală. Precursorii adipocitari sînt presupuși a fi (174): celulele endoteliale libere, celulele reticulare perivasculare „fibroblast like", celule mezenchimale perivasculare, celule reticulare din măduva osoasă. Aceste „celule stem" sînt denumite adipoblaste și nu posedă funcțiile biochimice caracteristice adipocitelor, ca atare la nivelul lor nu sînt prezente depozite trigliceridice (173, 176) (fig. I.5.B.)

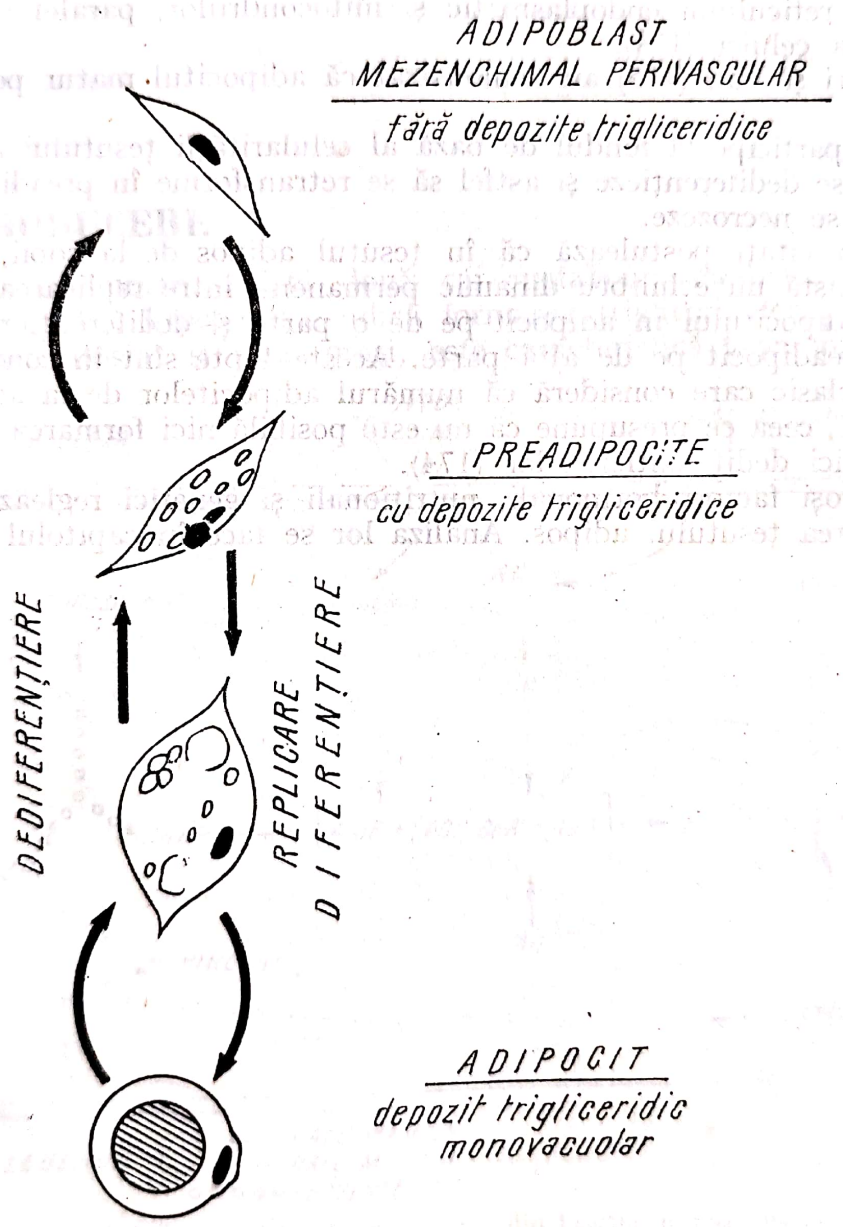


Fig. I.5 B — Originea și dezvoltarea țesutului adipos (174, 175).

Transformarea adipoblastelor în preadipocite se face în regiunile perivasculare prin acumulare treptată de trigliceride, ca o consecință a noilor proprietăți metabolice funcționale cum sînt: activitatea LPL, sinteza trigli-

ceridelor și captarea LDL (175, 176). Preadipocitul are dimensiuni mai reduse ca adipocitul, posedă un nucleu central și incluzii lipidice citoplasmatice, dar într-o cantitate redusă ($< 0{,}01$ µg/celulă).

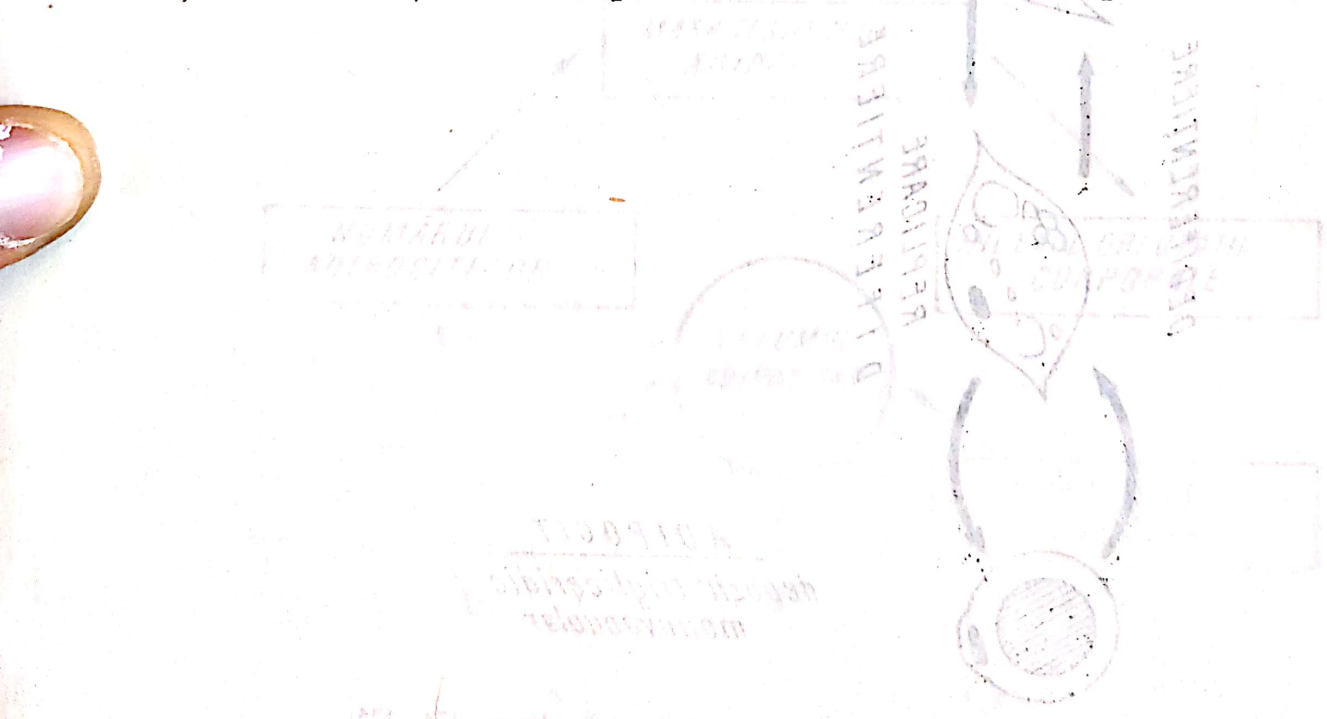
Prin replicare și diferențiere, preadipocitele se transformă în adipocite, acest proces fiind caracteristic perioadei de creștere a organismului, dar prezența sa a fost demonstrată și în țesutul adipos provenit de la adulți sau vîrstnici (176). Din punct de vedere morfologic, această transformare se caracterizează prin apariția depozitului trigliceridic monovacuolar, reducerea marcată a reticulului endoplasmatic și mitocondriilor, paralel cu creșterea în volum a celulei (174).

Roncari și Van (175) au demonstrat că adipocitul matur poate evolua astfel:

- să participe la fondul de bază al celularității țesutului adipos;
- să se dediferențieze și astfel să se retransforme în preadipocit;
- să se necrozeze.

Autorii citați postulează că în țesutul adipos de la copii, adulți sau vîrstnici există un echilibru dinamic permanent între replicarea și diferențierea preadipocitului în adipocit pe de o parte și dediferențierea adipocitului în preadipocit pe de altă parte. Aceste fapte sînt în contradicție cu conceptul clasic care consideră că numărul adipocitelor de la adulți este o funcție fixă, ceea ce presupune că nu este posibilă nici formarea de noi adipocite și nici dediferențierea lor (174).

Numeroși factori hormonali, nutriționali și genetici reglează creșterea și dezvoltarea țesutului adipos. Analiza lor se face în capitolul II.2.5.



I.5. PRINCIPALELE CĂI METABOLICE DIN ŢESUTUL ADIPOS

I.5.1. INTRODUCERE

În adipocitul uman, există două căi metabolice majore: lipogeneza și lipoliza (fig. I.6.). Lipogeneza, adică formarea trigliceridelor plecîndu-se de la alfa-glicerolfosfat și acizi grași, este caracteristică fazei anabolice a

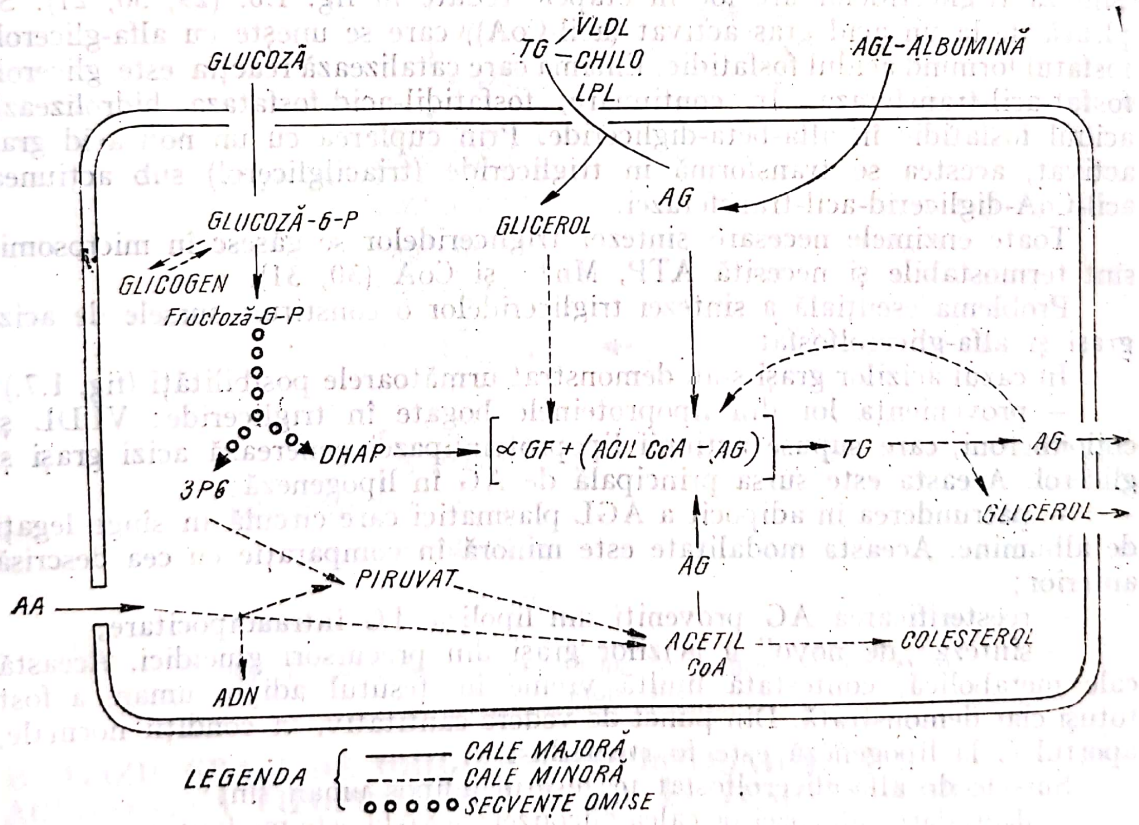


Fig. I.6 — Principalele căi metabolice din țesutul adipos uman.

metabolismului general al organismului. Sinteza trigliceridelor presupune deci nu numai precursori lipidici, adică acizi grași, ci și alfa-glicerolfosfat rezultat din degradarea glucozei. Așadar, la acest nivel este prezentă și o

importantă linie metabolică a glucidelor. De fapt, astăzi se știe cu certitudine că țesutul adipos este principalul sector unde are loc transformarea glucozei în trigliceride.

Concomitent, în adipocit se cunosc linii metabolice vizînd colesterolul și aminoacizii. Toate acestea presupun o intensă activitate membranară, legată în special de transportul activ sau pasiv al AGL, aminoacizilor, glucozei, electroliților.

Referitor la reglarea acestor linii metabolice în cadrul integrării metabolico-energetice a țesutului adipos la activitatea organismului, se cunosc date foarte exacte cu privire la acțiunea la acest nivel a hormonilor și sistemului nervos, cît și la modificările sale legate de alimentație.

Vom expune în continuare aspectele principale ale lipogenezei, lipolizei și metabolismului colesterolului în țesutul adipos.

I.5.2. LIPOGENEZA

A. ETAPELE LIPOGENEZEI

Lipogeneza este una din funcțiile metabolice majore ale adipocitului. Sinteza trigliceridelor are loc în etapele redate în fig. I.6. (29, 30, 21). Se pleacă de la un acid gras activat (acil-CoA), care se unește cu alfa-glicerolfosfatul formînd acidul fosfatidic. Enzima care catalizează reacția este glicerolfosfat-acil-transferaza. În continuare, fosfatidil-acid-fosfataza hidrolizează acidul fosfatidic în alfa-beta-digliceride. Prin cuplarea cu un nou acid gras activat, acestea se transformă în trigliceride (triacilglicerol) sub acțiunea acil-CoA-digliceride-acil-transferazei.

Toate enzimele necesare sintezei trigliceridelor se găsesc în microsomi, sînt termostabile și necesită ATP, Mn^{++} și CoA (30, 31).

Problema esențială a sintezei trigliceridelor o constituie sursele de acizi grași și alfa-glicerolfosfat.

În cazul acizilor grași s-au demonstrat următoarele posibilități (fig. I.7.):

— proveniența lor din lipoproteinele bogate în trigliceride: VLDL și chilomicroni, care supuse acțiunii lipoproteinlipazei generează acizi grași și glicerol. Aceasta este sursa principală de AG în lipogeneză;

— pătrunderea în adipocit a AGL plasmatici care circulă în sînge legați de albumine. Aceasta modalitate este minoră în comparație cu cea descrisă anterior;

— reesterificarea AG proveniți din lipoliza TG intraadipocitare;

— sinteza „de novo" a acizilor grași din precursori glucidici. Această cale metabolică, contestată multă vreme în țesutul adipos uman, a fost totuși clar demonstrată. Din punct de vedere cantitativ, în condiții normale, aportul ei la lipogeneză este foarte redus.

Sursele de alfa-glicerolfosfat în țesutul adipos uman sînt:

— degradarea glucozei pe calea glicolizei; aceasta este modalitatea majoră prin care se formează alfa-glicerolfosfatul;

— convertirea glicerolului provenit din hidroliza trigliceridelor lipoproteinice în alfa-glicerolfosfat sub acțiunea glicerolkinazei. Multă vreme existența acestei enzime în țesutul adipos uman a fost negată. În ultimii ani,

Scanned with OKEN Scanner

activitatea ei la acest nivel a fost demonstrată, deşi în condiţii normale contribuţia pe care o are la generarea alfa-glicerol-fosfatului este redusă.

Vom detalia în continuare aceste aspecte.

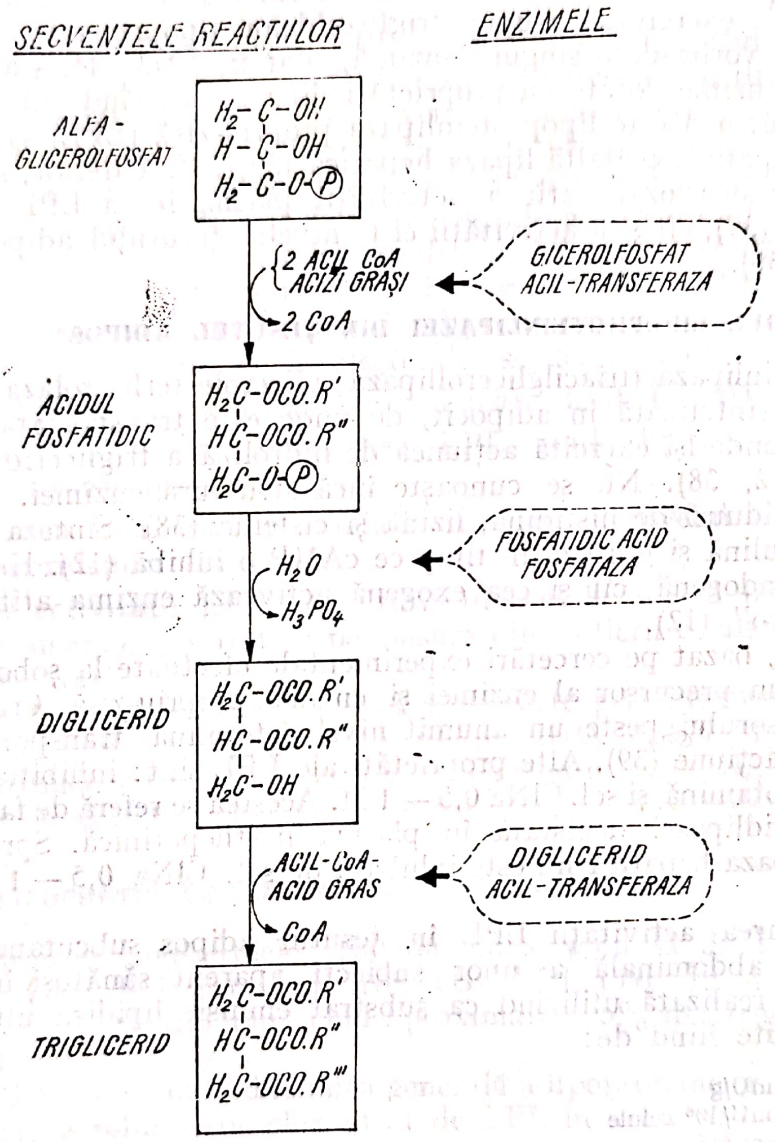


Fig. I.7 — Sinteza trigliceridelor în ţesutul adipos uman (după Galton, 30).

B. ACIZII GRAŞI DE ORIGINE LIPOPROTEINICĂ. ACTIVITATEA LIPOPROTEINLIPAZICĂ ÎN ŢESUTUL ADIPOS

Incubarea lipoproteinelor bogate în trigliceride (VLDL şi chilomicroni) cu fragmente de ţesut adipos uman a demonstrat că acizii graşi lipoproteinici sînt încorporaţi în trigliceridele adipocitare, fenomen care nu este valabil în cazul glicerolului (32). Hidroliza trigliceridelor lipoproteinice este realizată de lipoproteinlipază.

Lipoproteinlipaza este o enzimă al cărui efect de clarificare a serului lipemic a fost evidențiat încă din 1943 de Hahn (cit. de 29). Din acest motiv, Korn (cit. de 29), în 1953, definește enzima ca „factor de clarifiere a plasmei" sau lipoproteinlipaza. Acest al doilea termen se referă de fapt la acțiunea „lipazică" exercitată asupra trigliceridelor lipoproteinice. Inițial, s-a crezut că este vorba de o singură enzimă, dar în 1973 (34) s-a demonstrat că sînt două enzime dotate cu proprietăți diferite și avînd substraturi diferite de acțiune: una este lipoproteinlipaza propriu-zisă (LPL) sau triglicerid-lipaza extrahepatică, cealaltă lipaza hepatică (29, 34). Ulterior, s-au îmbunătățit metodele de dozare atît a activității plasmatice a LPL prin metode imunochimice (37), cît și a activității ei la nivelul țesutului adipos și muscular (34, 35, 36).

a. PROPRIETĂȚILE LIPOPROTEINLIPAZEI DIN ȚESUTUL ADIPOS*

Lipoproteinlipaza (triacilglicerollipaza; glicerolesterhidrolaza; E.C. 1.1.3) este probabil sintetizată în adipocit, de unde este transportată spre endoteliul capilar unde își exercită acțiunea de hidroliză a trigliceridelor lipoproteinice (29, 12, 38). Nu se cunoaște încă structura enzimei. Este posibil să conțină reziduuri de histidină, lizină și cisteină (38). Sinteza sa este stimulată de insulină și glucoză în timp ce cAMP o inhibă (12). Heparina, atît cea tisulară endogenă, cît și cea exogenă activează enzima atît „in vitro" cît și „in vivo" (12).

Robinson, bazat pe cercetări experimentale efectuate la șobolan, afirmă că ar exista un precursor al enzimei și enzima propriu-zisă. Creșterea activității precursorului peste un anumit nivel determină transportul enzimei spre locul de acțiune (39). Alte proprietăți ale LPL sînt: inhibiția activității ei de către protamină și sol. ClNa 0,5 — 1 M. Acestea se referă de fapt la activitatea trigliceridlipazei depistată în plasma postheparinică. Spre deosebire de aceasta, lipaza hepatică nu este inhibată de sol. ClNa 0,5 — 1 M (detalii, bibl. 29).

Determinarea activității LPL în țesutul adipos subcutanat prelevat din regiunea abdominală a unor subiecți aparent sănătoși în vîrstă de 60 ani a fost realizată utilizînd ca substrat emulsie lipidică ultrasonicată, valorile obținute fiind de:

$71{,}2 \pm 41{,}9$ mU/g
$15{,}5 \pm 12{,}7$ mU/10^6 celule

unde: mU = miliunități
1 U = o unitate enzimatică care echivalează cu eliberarea a 1 μmol AG/minut.

Exprimarea se face fie în grame de țesut adipos (g), fie raportată la numărul de 10^6 adipocite.

Valorile obținute de Persson (40) sînt de 5—7 ori mai mari, fapt explicat prin utilizarea Ediolului ca substrat.

Exceptînd metoda de determinare, *variații ale activității LPL* din țesutul adipos au mai fost evidențiate în diferite circumstanțe:

— în condiții de înfometare, Lithell (36) nu găsește nici o modificare, în timp ce Persson (40) demonstrează scăderi;

* Detalii asupra LPL sînt precizate în vol. I al lucrării noastre (bibl. 29 — pag. 185—191)

Scanned with OKEN Scanner

— postalimentar, și în special după aport glucidic, activitatea LPL crește (12, 39);

— ingestia chiar moderată de alcool produce de asemenea creșterea activității (36);

— relația dintre activitatea LPL și mărimea adipocitului este variat raportată. Astfel, Lithell (36) nu găsește nici o corelație, în timp ce Jaillard (41) găsește o corelație semnificativă inversă între activitatea enzimei și mărimea adipocitului, la fel ca și Persson (40). În sens contrar, sînt rezultatele lui Robinson (39) și Björntorp (18), care demonstrează „in vivo" creșterea activității LPL în adipocitul cu diametru și volum crescute. Fenomenul este corelat și cu creșterea ratei metabolismului glucidic în acest tip de adipocit. Or, se cunoaște dependența activității LPL de metabolismul glucozei. Nu se stabilește nici o corelație cu numărul adipocitelor;

— creșterea ponderală se însoțește de scăderea activității LPL (40);

— la femei, activitatea LPL este mai mare decît la bărbați (39);

— corelativ cu vîrsta, activitatea LPL scade în special la bărbați; afirmația este totuși contestată (29);

— activitatea LPL este în corelație inversă cu nivelul trigliceridemiei la normotrigliceridemici (38);

— studiul activității LPL în culturile de celule 373-Ll (model identic cu adipocitele umane), a arătat că pe măsura diferențierii celulare crește activitatea enzimei (41).

Toate aceste modificări se pot explica în parte prin intervenția factorilor endocrini care intră în joc în circumstanțele date. Astfel, insulina crește activitatea enzimei (prin facilitarea metabolismului glucozei), în timp ce catecolaminele scad activitatea LPL (prin creșterea AMP) (29).

b. ACȚIUNEA LIPOPROTEINLIPAZEI ASUPRA LIPOPROTEINELOR

Rata hidrolizei trigliceridelor chilomicronice produsă de LPL este de două ori mai mare decît rata hidrolizei TG-VLDL (39). În ambele cazuri, acțiunea LPL se desfășoară pînă cînd aproximativ 75% din trigliceride sînt hidrolizate (39).

În figura I.8. este redată dinamica generală a lipoproteinelor pentru a se facilita înțelegerea rolului complex jucat de LPL în acest proces.

Se remarcă, în partea superioară a figurii, efectul pe care îl are asupra spectrului lipoproteinic seric hidroliza TG-chilomicronice și TG-VLDL. Astfel, se observă apariția IDL și LDL concomitent cu transformarea chilomicronilor și VLDL, în „rest chilomicronic" și „rest VLDL" ca o consecință a delipidizărilor succesive și care se continuă de fapt la nivelul ficatului sub acțiunea lipazei hepatice („lipoproteinlipaza hepatică") (29, 39, 42-47). Precizăm că acțiunea hidrolitică a LPL este direct proporțională cu mărimea particulelor chilomocronice și a VLDL (43).

Activatorul natural al LPL este apoproteina C_{II}, $apoC_{II}$ (39). Deoarece nici chilomicronii „nascenți", nici VLDL exo- sau endogene nu sînt bogate în $apoC_{II}$, aceasta le va fi transferată de pe moleculele de HDL (39). Pe măsură

ce se produce delipidizarea chilomicronilor și a VLDL, apoC_{II} se reîntorc pe HDL în scopul economisirii lor. Se descrie astfel un veritabil „ciclu al apoC_{II}" (39). În fig. I.9. este redat în detaliu metabolismul VLDL al chilo-

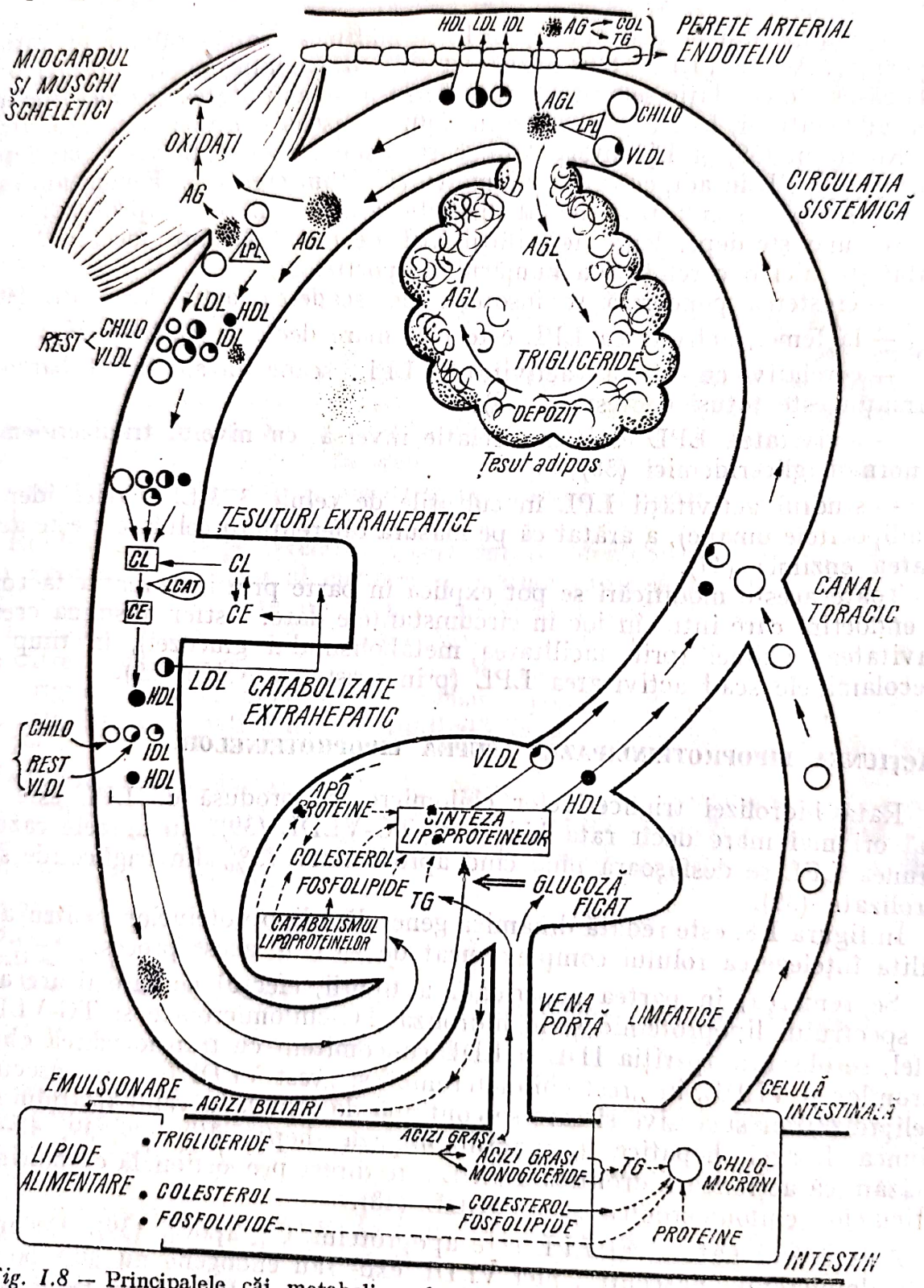


Fig. I.8 — Principalele căi metabolice ale lipoproteinelor; rolul țesutului adipos — modificat de Mincu și Hâncu (42) după Eisenberg și Levy (43)

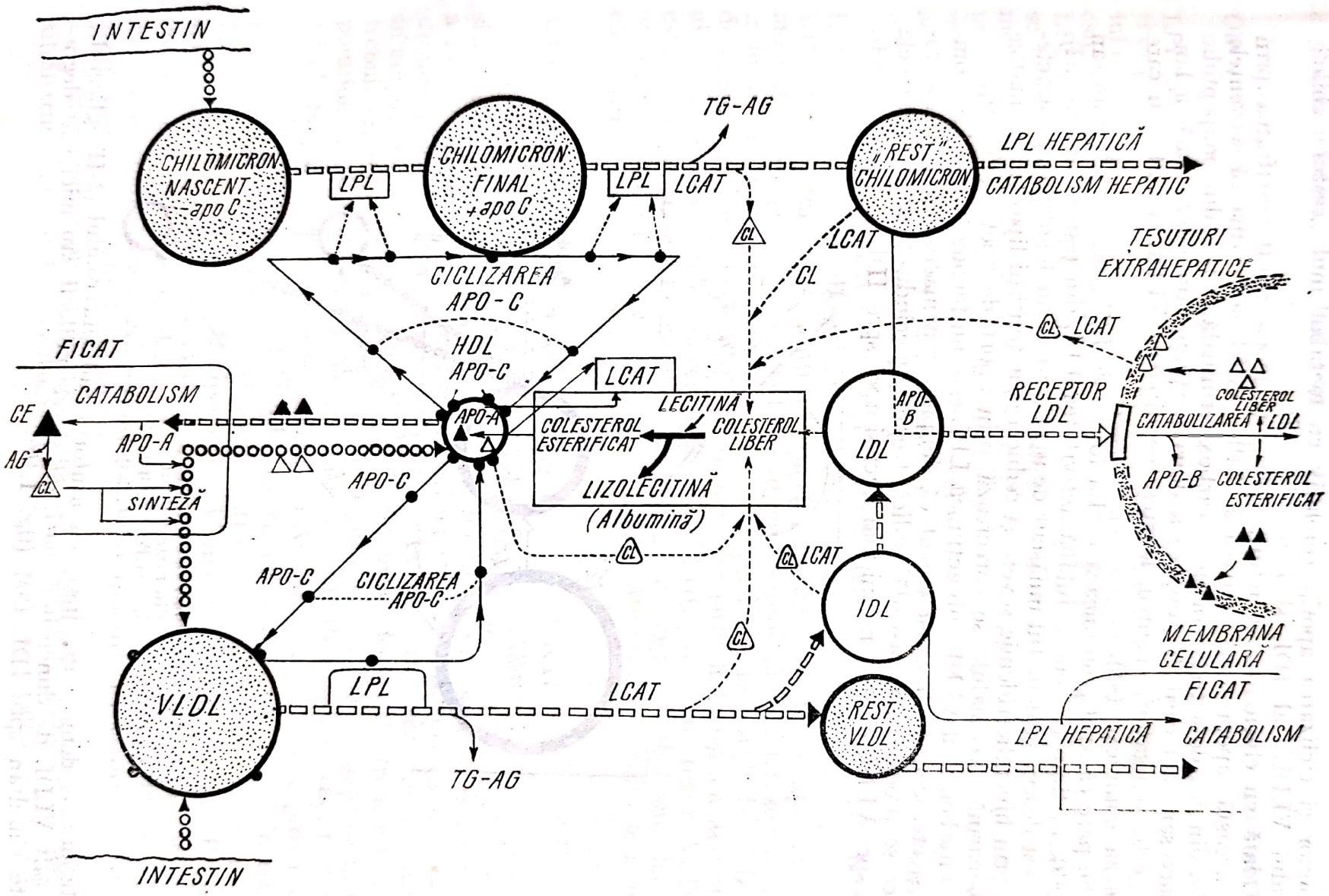


Fig. I.9 — **Interconversiunile lipoproteinice; rolul apoproteinelor** (după Mincu și Hâncu, 42).

micronilor și ciclizarea $apoC_{II}$ corelativ cu metabolismul „restului chilo", „restului VLDL" al IDL și LDL (42—47).

Odată cu elucidarea structurii $apoC_{II}$ (51), s-a reușit descifrarea prin care această apoproteină activează LPL. Astfel, se afirmă că secvențele 50—78 din cea de a treia porțiune, carboxiterminală, a lanțului polipeptidic sînt necesare activării, în timp ce a doua porțiune, aminoterminală, a lanțului este obligatorie pentru legarea de lipidele VLDL și chilo, cu care formează complexe (48).

Se pare că $apoC_I$ acționează o altă formă de LPL, descrisă de Ganesan (cit. 49), în timp ce $apoC_{III}$ inhibă activitatea LPL din țesutul adipos (52).

S-a descris și deficitul înnăscut de $apoC_{II}$ al cărui fenotip este caracterizat prin hipergliceridemie severă și reducerea activității lipazice plasmatice postheparină. Anomaliile se corectează prin aport de $apoC_{II}$ (49, 50).

Catabolismul VLDL sub acțiunea LPL este un fenomen destul de complex și eterogen. Inițial, s-a crezut că delipidizarea macromoleculei lipoproteinice se produce „în cascadă" adică treptat, plecîndu-se de la particulele mari spre VLDL cu dimensiuni mai mici și apoi spre IDL și LDL (48, 44).

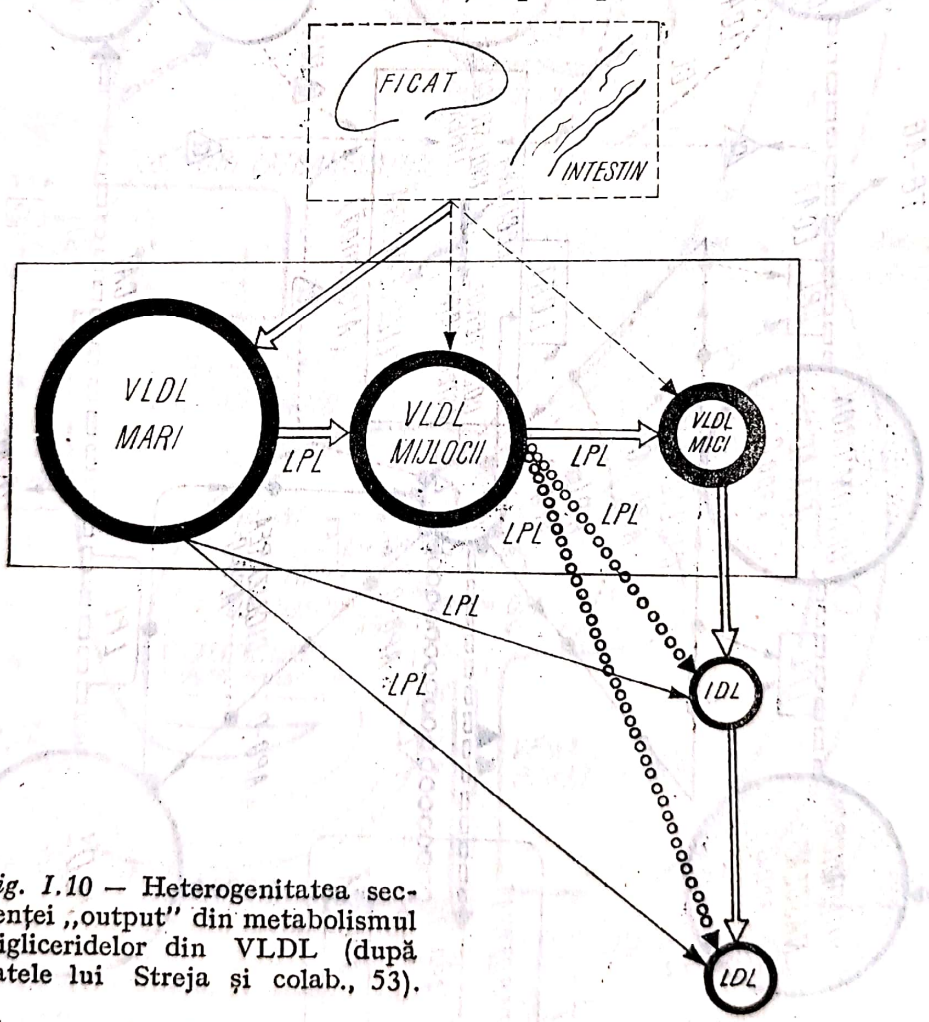


Fig. I.10 — Heterogenitatea secvenței „output" din metabolismul trigliceridelor din VLDL (după datele lui Streja și colab., 53).

Ulterior s-a demonstrat însă, cu ajutorul radioglicerolului (2-H^3-glicerol), că atît VLDL de dimensiuni mari, cît și cele mijlocii sau mici sînt degradate simultan spre IDL (53) (fig. I.10).

c. BAZELE MOLECULARE ALE ACȚIUNII LPL

Mecanismul intim al acțiunii LPL la nivel molecular este postulat de Olivecrona (54), Eisenberg (44, 45).

În fig. I.11 este ilustrată ipoteza lui Olivecrona (54) referitoare la sinteza LPL în adipocit, secreția sub formă de vezicule provenite din aparatul Golgi, transportorul spre spațiul subendotelial unde se atașează de heparon — sulfatul de pe suprafața celulei endoteliale. De aici, prin difuziune laterală, enzima este transferată spre suprafața lumenală a celulei endoteliale. La acest nivel, LPL se află dispusă la distanță de membrana plasmatică (fig. I.12), cu care se găsește în interacțiune electrostatică — mai exact cu polizaharidele din membrană. Condiția esențială pentru producerea hidrolizei TG este ca lipoproteinele să se atașeze de membrana plasmatică. În fig. I.13. este redat modelul bidimensional al lui Olivecrona în cazul VLDL, iar în fig. I.14, același model cu referire la chilomicron. Interacțiunea LPL cu substratul lipoproteic este de tip hidrofob (54).

Modificările petrecute în VLDL sub acțiunea LPL sînt redate în fig. I.15, 16, 17, 18. Eisenberg (45) modelează molecula intactă de VLDL (fig. I.15), care conține multe lanțuri de $apoC_{II}$. Acestea se reduc apreciabil în molecula „postlipoliză". Concomitent, întreaga suprafață a VLDL se modifică în locul unde a acționat LPL (fig. I.16, 17, 18). În urma primei delipidizări, deși numărul $apoC_{II}$ de pe VLDL se reduce, sînt posibile totuși noi activități ale LPL, care va hidroliza în continuare TG-VLDL pînă cînd „restul VLDL" este mai bogat în apoB decît în apoC. În acest moment, catabolismul lor va avea loc în ficat sub acțiunea lipazei hepatice, care nu are nevoie de $apoC_{II}$ ca activator (45).

d. CAPTAREA ACIZILOR GRAȘI ÎN ADIPOCIT

După hidroliza TG-VLDL și TG-chilomicronice se formează glicerol și acizi grași. Penetrația AG în adipocit, multă vreme neglijată ca importanță, a fost actualizată de cercetările lui Carlson (56), care afirmă că funcția de captare a AG de către țesutul adipos (FIAT — „fatty acid incorporation in adipose tissue") are o semnificație funcțională deosebită. În acest sens, trebuie privită și capacitatea de captare a glucozei (GLIAT — „glucose incorporation in adipose tissue"). Nu se cunosc cu exactitate factorii care reglează FIAT. Se pare că aceasta este corelată cu AG intraadipocitari ce provin din lipoliza TG depozitate în celulă (56). La rîndul său, FIAT are rol în reglarea trigliceridemiei. Astfel, Carlson (56) atribuie scăderii FIAT chiar un rol în producerea unor forme de hipertrigliceridemie la care activitatea LPL este normală. Se lansează chiar o ipoteză atractivă prin care se consideră că în cazul unei FIAT scăzute, dar cu LPL normală, hipertrigliceridemia ar fi un mecanism compensator care asigură un transport normal al AG-TG de la ficat spre și în adipocit (56).

Mecanismele intime ale penetrației AG în adipocit, în special sub aspect ultrastructural, au fost modelate de Scow (55). Se consideră că în prima

Scanned with OKEN Scanner

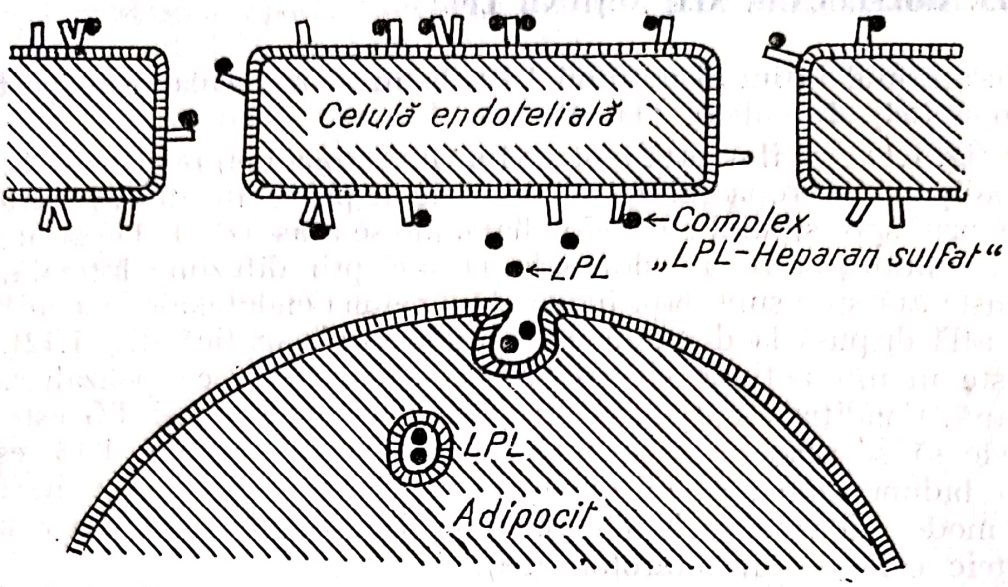


Fig. I.11 — Mecanismul de acțiune al lipoproteinlipazei: legarea enzimei secretată de adipocit de suprafața celulei endoteliale (după Olivecrona, 54).

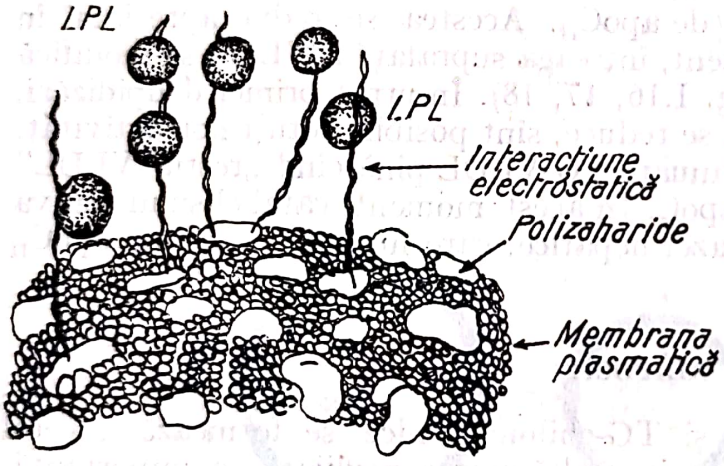


Fig. I.12 — Mecanismul de acțiune a lipoproteinlipazei: atașarea enzimei de polizaharidele membranei plasmatice (detaliu la figura I.11) (după Olivecrona, 54)

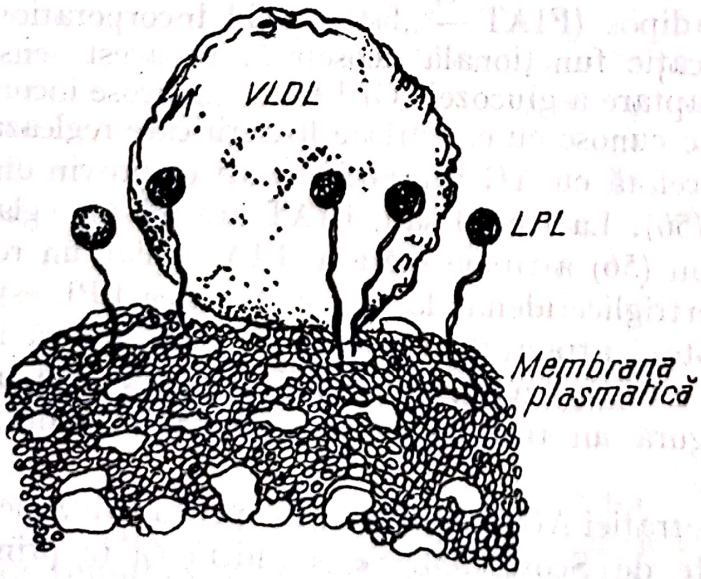


Fig. I.13 — Modelul ipotetic de interacțiune al lipoproteinlipazei cu VLDL (după Olivecrona, 54).

Scanned with OKEN Scanner

secvență TG sînt hidrolizate în digliceride și AGL, care sînt distribuiți în circulație. Numai AG proveniți din hidroliza di- și monogliceridelor vor pătrunde sub formă de vezicule în: celula endotelială — — → membrana bazală — — →

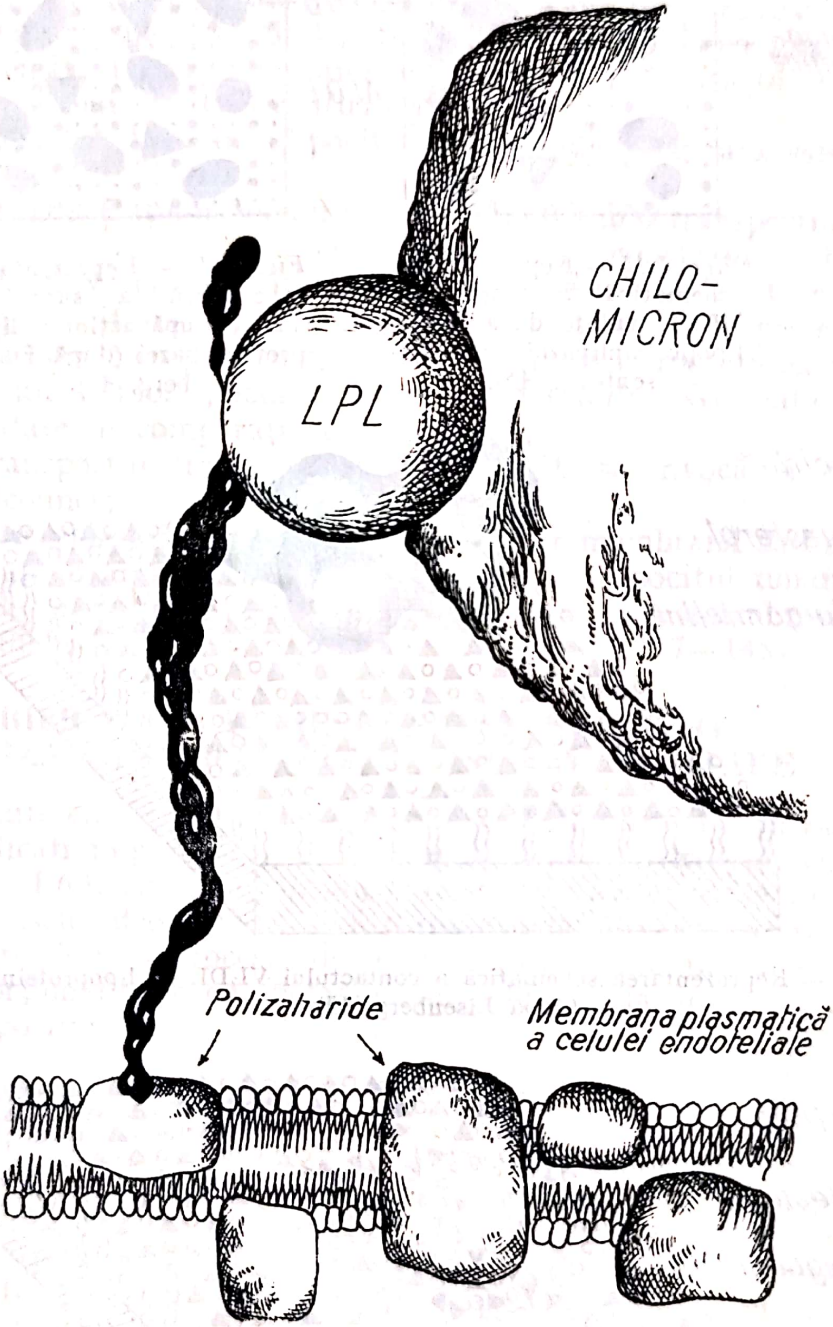


Fig. I.14 — Modelul ipotetic de interacțiune al lipoproteinlipazei cu chilomicronii (după Olivecrona, 54).

spațiul subdendotelial și adipocit. Glicerolul rezultat este distribuit în circulație (55). S-a demonstrat că TG din chilomicroni și VLDL pot pătrunde chiar intacte în adipocit, sub formă de vezicule, prin difuziune laterală în planul continuu lipidoapos (55).

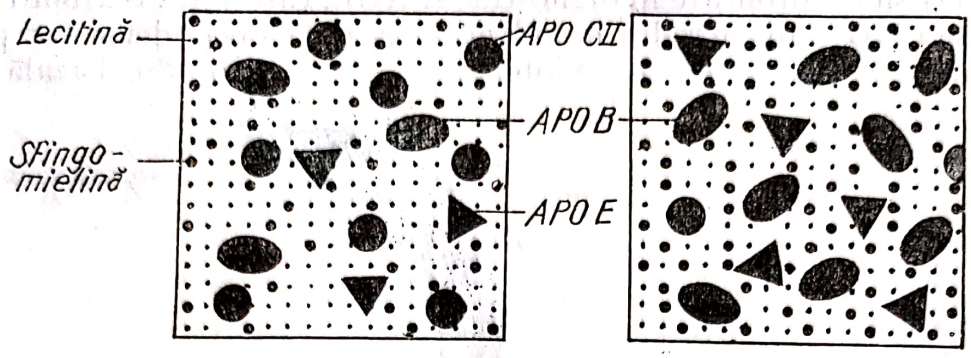


Fig. I.15 — Reprezentarea schematică a suprafeței VLDL înainte de acțiunea lipoproteinlipazei (după Eisenberg, 45).

Fig. I.16 — Reprezentarea schematică a suprafeței VLDL după acțiunea lipoproteinlipazei (după Eisenberg, 45).

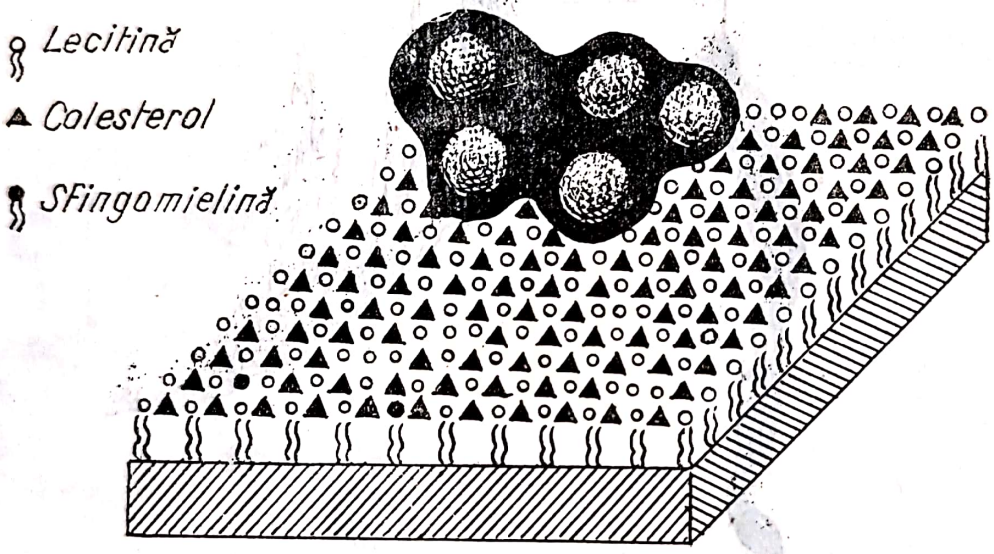


Fig. I.17 — Reprezentarea schematică a contactului VLDL cu lipoproteinlipaza (după Eisenberg, 45).

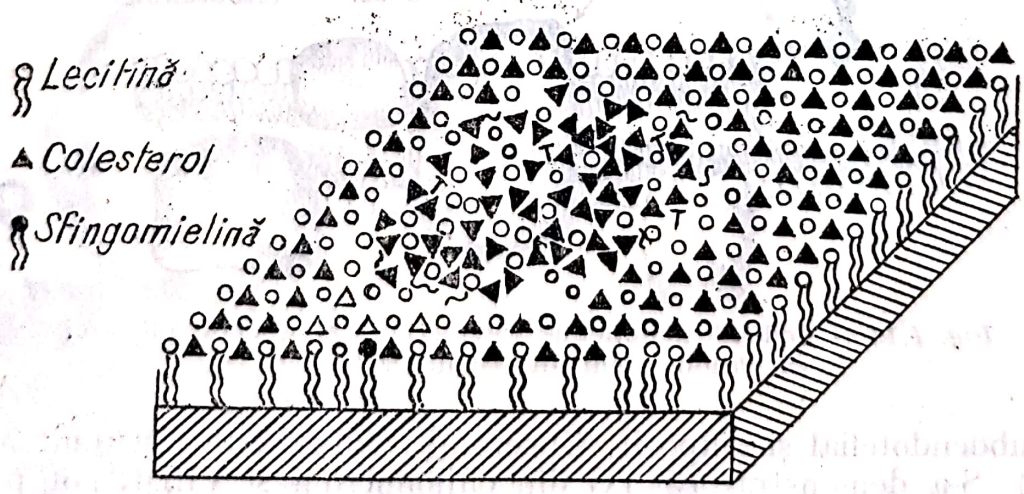


Fig. I.18 — Modificarea suprafeței VLDL la locul acțiunii lipoproteinlipazei (după Eisenberg, 45).

C. ACIZII GRAȘI LIBERI (AGL) PLASMATICI ȘI ADIPOCITUL

Participarea AGL plasmatici la lipogeneza intraadipocitară este redusă în comparație cu AG lipoproteinici. Probabil că din acest motiv nici penetrația lor din plasmă, unde circulă legați de albumine, în celula grasă nu a fost studiată intensiv. De fapt, mecanismul intim nu se cunoaște cu exactitate. Se postulează mai multe eventualități (57):

— transportul AGL în adipocit este dependent de rata esterificării lor intraadipocitare;

— la o concentrație în mediu mai mică de 0,8 mM transportul este direct proporțional cu concentrația, ceea ce permite concluzia că în acest caz pasajul ar fi pasiv; la concentrații superioare se invocă un transport activ;

— în eventualitatea creșterii raportului AGL/albumine peste 5, penetrația AGL în adipocit crește brusc, ceea ce a condus la ipoteza existenței unor „receptori" sau a unor „locuri" predestinate fixării AGL, față de care au o mare afinitate în comparație cu albumina;

— în transportul transmembranar al AGL se invocă și participarea lipofosfatidilcolinei;

— factorii reglatori ai transportului AGL prin membrană sînt necunoscuți, iar cei studiați la animale, nu pot fi aplicați la adipocitul uman.

Aspectele ultrastructurale ale transportului transmembranar al AGL au fost detaliate în vol. I al lucrării noastre (pag. 147—148).

D. REESTERIFICAREA ACIZILOR GRAȘI PROVENIȚI DIN LIPOLIZA TRIGLICERIDELOR INTRAADIPOCITARE

În anumite circumstanțe, AG proveniți din lipoliza TG intraadipocitare sînt reesterificați împreună cu alfa-glicerolfosfatul pentru a forma din nou TG (18) (fig. I.6.). Această cale metabolică este augmentată în adipocitele de volum crescut deoarece aici disponibilitatea de alfa-glicerolfosfat este mare. Se pare deci că procesul de reesterificare al AG intraadipocitari este direct proporțional atît cu metabolismul glucozei la acest nivel, cît și cu volumul adipocitar (18).

E. ACIZII GRAȘI SINTETIZAȚI „DE NOVO"

Deși la unele animale sinteza „de novo" a acizilor grași plecîndu-se de la precursori glucidici este o cale metabolică importantă, la om, în conceptul clasic, existența ei a fost negată pînă în anul 1972. Faptul s-a datorat demonstrării lipsei activității enzimelor implicate în sinteză în țesutul adipos uman (29). În anii 1972, 1973, grație cercetărilor lui Sjöström (58—60), efectuate pe țesut adipos subcutanat uman, s-a demonstrat prezența activității ATP-citratliazei (E.C. 4.1.3.8.) cu rol cheie în sinteza acizilor grași (fig. I.19.). Este adevărat însă că nivelul său de activitate maxim, în condițiile unei diete normocalorice, de echilibru caloric și în stare postabsorbtivă, este foarte mic. Aceasta înseamnă că sinteza „de novo" a AG plecîndu-se de la glucoză este într-adevăr redusă. Faptul a fost confirmat ulterior atît calitativ cît și cantitativ de Belfiore (62) și chiar de Shrago (61), cel care inițial contestase clar această posibilitate.

Scanned with OKEN Scanner

Chiar la acest nivel redus de eficiență, sinteza „de novo" a AG din precursori glucidici este direct proporțională cu creșterea volumului și a diametrului adipocitar (58). Explicația concordanței derivă din disponibilitatea crescută de precursori.

★

Rezumînd cele discutate pînă acum, putem concluziona parțial că principala sursă de AG utilizați în sinteza trigliceridelor adipocitare este dată de VLDL și chilomicroni. Chiar și în cazul lor, preponderența clară revine AG exogeni și nu celor endogeni sintetizați în ficat. Zinder (cit. de 12) a demonstrat că spectrul AG ce intră în compoziția TG adipocitare este identic cu spectrul AG introduși prin alimentație. Celelalte surse de AG (AGL și reesterificarea celor proveniți din lipoliza TG) sînt de circumstanță. Reesterificarea AG este mai mult o cale metabolică care reglează captarea AG lipoproteinici și a AGL de către adipocit. Din punct de vedere cantitativ, sinteza „de novo" a AG în adipocit, plecîndu-se de la precursori glucidici, nu are importanță.

F. SURSELE DE ALFA-GLICEROLFOSFAT. METABOLISMUL GLUCOZEI ÎN ADIPOCIT

Calea metabolică majoră care furnizează alfa-glicerolfosfat este glicoliza. În cantități nesemnificative, glicerolkinaza poate reconverti glicerolul în alfa-glicerolfosfat. Se discută posibilitatea altor căi generatoare a acestui metabolit, respectiv piruvatul și lactatul (29, 30).

Deoarece glicoliza ocupă un rol central în lipogeneză, vom expune sintetic aspectele metabolismului glucidic în adipocit.

a. TRANSPORTUL GLUCOZEI ÎN ADIPOCIT

Transportul transmembranar al glucozei în adipocit este de tip activ, fiind facilitat de insulină și se face corelativ cu transportul aminoacizilor și al electroliților. Carlson (56) definește acest proces drept „încorporarea glucozei în țesutul adipos" (GLIAT: „glucose incorporation in adipose tissue"), acordîndu-i o deosebită importanță în metabolismul lipidic intraadipocitar.

Cuantificarea captării glucozei de către țesutul adipos „in vivo" nu a fost demonstrată. „In vitro" se arată că procesul este condiționat probabil de necesarul de alfa-glicerolfosfat în sinteza trigliceridelor (18). În acest sens, s-a dovedit că o creștere a captării este întîlnită în adipocitele de volum crescut (18). De asemenea, s-a comunicat că în adipocitele provenite de la copii captarea glucozei este considerabil crescută comparativ cu adulții (70).

b. METABOLISMUL GLUCOZEI. GLICOLIZA

Calea metabolică majoră a glucozei în adipocit este glicoliza, în urma căreia se formează: alfa-glicerolfosfat, lactat și CO_2. Convertirea glucozei în glicogen este cu totul nesemnificativă din punct de vedere cantitativ, de altfel ca și producția de lactat (62).

În fig. I.19., sînt redate, după Belfiore și colab. (62) secvențele principale ale glicolizei și aparatul său enzimatic. În tabelul I.7., este estimată activitatea enzimatică.

Scanned with OKEN Scanner

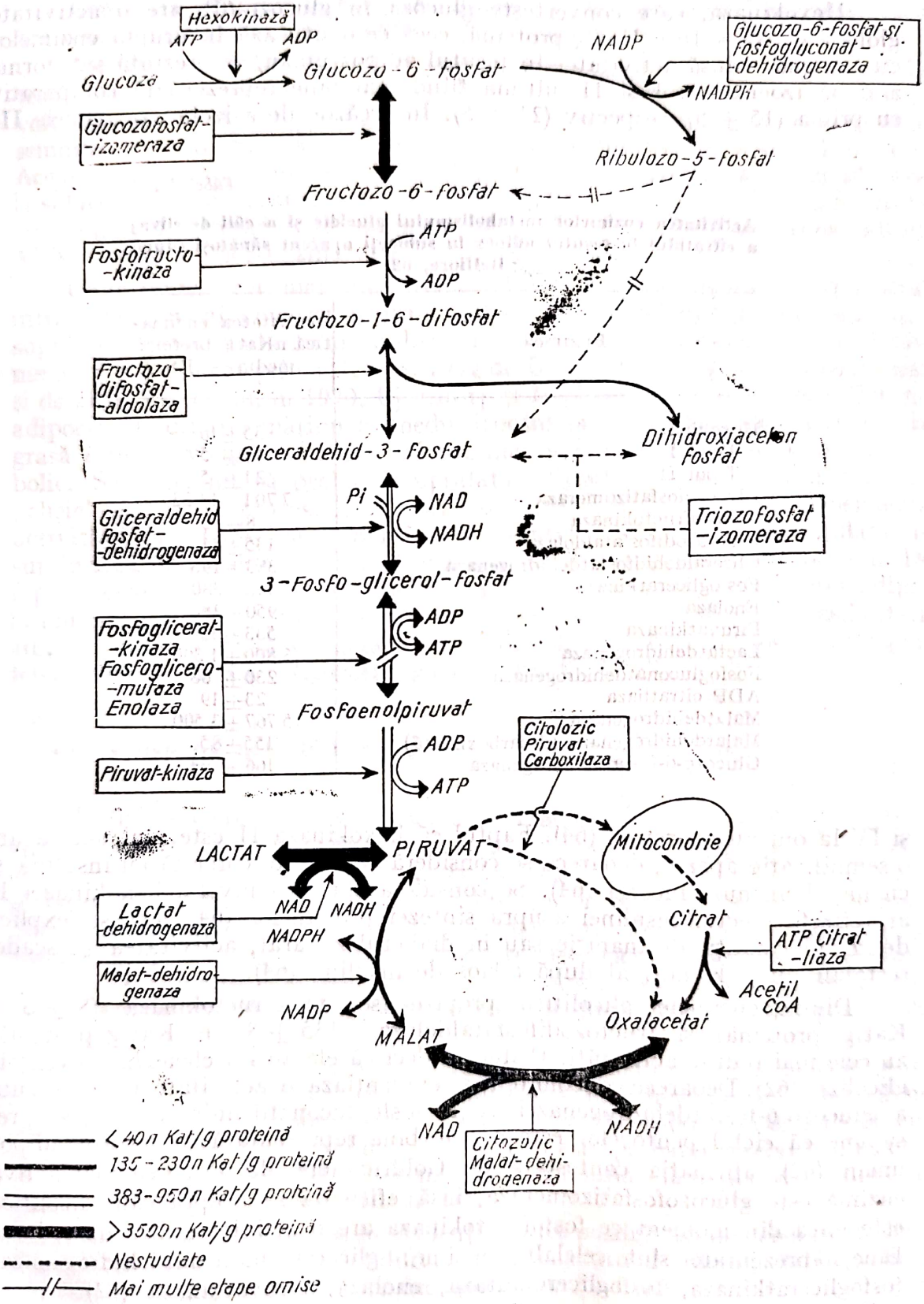


Fig. I.19 — Activitatea enzimatică a țesutului adipos uman (după Belfiore și colab., 62).

Hexokinaza, care convertește glucoza în glucozo-6P, are o activitate globală de 35 ± 16 n Kat/g proteină, ceea ce o situează în grupul enzimelor cu cea mai redusă activitate. În țesutul adipos uman, se prezintă sub forma a două izoenzime: I și II, ultima fiind mai bine reprezentată comparativ cu prima (15 ± 5), respectiv (21 ± 5). Încercările de a izola izoenzimele III

Tabelul I.7.

Activitatea enzimelor metabolismului glucidic și a căii de clivaj a citratului în țesutul adipos la subiecți aparent sănătoși (după Belfiore, 62)

Enzimele	Activitatea enzimatică nKat/g proteină media ± ES
Hexokinaza	35 ± 16
Tipul I	15 ± 5
Tipul II	21 ± 5
Glucozofosfatizomeraza	7 701 ± 1 033
6-Fosfofructokinaza	8 ± 3
Fructozodifosfataldolaza	135 ± 81
Gliceraldehidfosfatdehidrogenaza	383 ± 193
Fosfogliceratkinaza	633 ± 380
Enolaza	950 ± 283
Piruvatkinaza	533 ± 350
Lactatdehidrogenaza	3 800 + 1 300
Fosfogluconatdehidrogenaza	230 ± 68
ADP citratliaza	23 ± 19
Malatdehidrogenaza	5 767 ± 3 500
Malatdehidrogenaza (decarboxilantă)	155 ± 85
Glucozo-6-fosfatdehidrogenaza	166 ± 94

și IV la om nu au reușit (64). Faptul că hexokinaza II este mai activă are o semnificație aparte, deoarece se consideră că ea este corelată cu insulina și cu metabolismul glucozei (64). Se consideră chiar că nivelul hexokinazei II ar reflecta efectul insulinei asupra sintezei proteinelor (64). Așa se explică de ce, în condiții de inaniție sau în diabetul zaharat, activitatea sa scade, restabilindu-se la normal după adaos de insulină (64).

Dintre enzimele glicolitice propriu-zise, fosfofructokinaza (8 ± 3 n Kat/g proteină) și fructozodifosfataldolaza (135 ± 81 n Kat/g proteină) au cele mai reduse activități. Deducem deci că ele au rol cheie în secvențele glicolizei (62). Deoarece concomitent se evidențiază o activitate mai crescută a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei și a fosfogluconatdehidrogenazei, se presupune că ciclul pentozelor este o cale bine reprezentată în țesutul adipos uman (62), afirmația contestată de Goldric (cit. de 18). Cea mai activă enzimă este glucozofosfatizomeraza, însă eficiența sa asupra căii glicolitice este mică din moment ce fosfofructokinaza are o activitate atît de redusă. Bine reprezentate sînt celelalte enzime: gliceraldehidfosfatdehidrogenaza, fosfogliceratkinaza, fosfogliceromutaza, enolaza, piruvatkinaza (62).

Scanned with OKEN Scanner

Conversia piruvat lactat este asigurată de lactatdehidrogenază, care are o activitate foarte mare (3 900 ± 1 300 nKat/g proteină) (62).

Variația activității enzimelor care intervin în metabolismul glucozei în țesutul uman se pare că este în funcție de doi factori: vîrsta subiectului și volumul celular. Astfel, Belfiore (63) arată că hexokinaza II are o activitate semnificativ statistic mai redusă la subiecții a căror vîrstă este sub 60 ani. Aceasta dovedește diminuarea capacității țesutului adipos de a utiliza glucoza la subiecții vîrstnici. Fenomenul ar putea fi explicat pe de o parte prin tendința de reducere a secreției de insulină sau, pe de altă parte, prin afectarea sintezei ARN și deci a unor enzime (63)

Unul dintre cei mai importanți factori care afectează metabolismul intraadipocitar al glucozei și prin aceasta oferta de alfa-glicerolfosfat este suprafața și volumul celular (ambele în strictă interdependență) (18). Fenomenul a fost relevat prima dată în 1966 de Björntorp, ulterior fiind confirmat și de alții. Mai tîrziu, în 1970, Björntorp și Karlsson (66), izolînd prin flotație adipocite de diferite mărimi în mediu izoosmolar, au arătat că, cu cît celula grasă este mai voluminoasă cu atît este mai activă din punct de vedere metabolic. S-a convenit că probabil suprafața adipocitului este factorul reglator „cheie" al acestui proces. Este interesant totuși de remarcat că dependența activității metabolice de „suprafața—volumul" adipocitar este anulată de suprimarea dietei glucidice, de efortul fizic acut sau cronic și de cortizon. De fapt, aceste circumstanțe modifică condițiile de expunere a țesutului adipos la glucoză și insulină (18). Astfel, se poate conchide că scăderea accesibilității adipocitului la glucoză și insulină anulează efectul reglator „cheie" al suprafeței celulare asupra intensității metabolismului (18).

c. ALTE SURSE DE GLICEROLFOSFAT

Inițial, s-a crezut că fosforilarea glicerolului de către ATP în prezența glicerolkinazei nu este posibilă în țesutul adipos uman deoarece activitatea enzimei la acest nivel nu era demonstrată (30). Ulterior, în 1971, Koschinsky și Gries evidențiază prezența activității glicerolkinazei în țesutul adipos uman (67). Observația este confirmată mai tîrziu de Ryall și Goldrick (68). Ambele grupuri de cercetători converg spre ideea că glicerolkinaza, în condiții normale, are în țesutul adipos o activitate redusă, ceea ce îndreptățește afirmația că această cale metabolică este o sursă de glicerolfosfat lipsită practic de importanță.

Se apreciază că 2,5 — 3,5% din glicerolul provenit din lipoliză este totuși fosforilat de glicerolkinază (67). Semnificativ este însă de semnalat că în adipocitele umane de volum crescut, activitatea glicerolkinazei este de 10 ori mai mare decît în cele cu volum mic. Aceasta este probabil corelată cu insulinemia deoarece la șobolan s-a demonstrat corelația clară dintre insulină și glicerolkinază (Koschinsky, cit. de 18).

Deși la animale s-au pus în evidență și alte posibilități de generare a alfa-glicerolfosfatului (calea malatului... a oxalacetatului) (detalii bibliografice 29, 30), existența lor la om este deocamdată îndoielnică.

Scanned with OKEN Scanner

I.5.3. LIPOLIZA

A. ETAPELE LIPOLIZEI (29, 30, 31)

Lipoliza sau hidroliza trigliceridelor depozitate în adipocit este a doua funcție majoră a țesutului adipos. Dacă lipogeneza are ca scop conservarea energiei, prin lipoliză se eliberează AGL care vor fi distribuiți la mușchi și ficat în scop energogen.

Secvențele lipolizei sînt redate în fig. I. 20. Prima secvență este desfacerea trigliceridelor (triacilgliceroli) în digliceride și acid gras sub influența triglice-

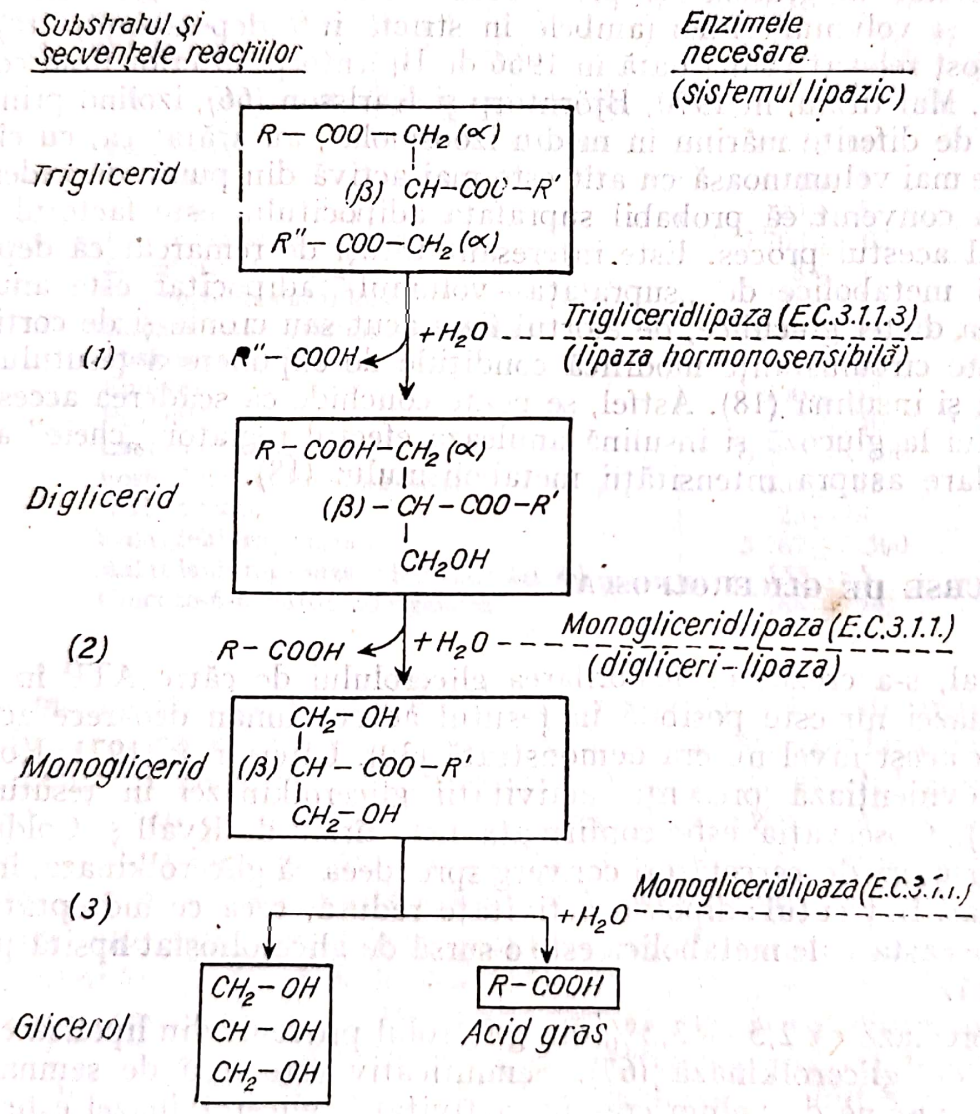


Fig. I.20 — Secvențele lipolizei în țesutul adipos uman (după Mincu și Hâncu, 29 și Galton, 38).

ridlipazei (E. C. 3.1.1.3.). Urmează acțiunea monogliceridlipazei (E.C. 3.1.1), care transformă digliceridele în monogliceride și acid gras. Aceeași enzimă hidrolizează în continuare monogliceridele pînă la glicerol și acid gras.

Trigliceridlipaza este o enzimă hormonosensibilă, avînd rol cheie în procesele lipolitice și prin aceasta în homeostazia energetică. Löffler și Weiss (cit. de 19) au izolat TG-lipaza ce hidrolizează acizii grași cu catenă lungă ($C_{10}-C_{20}$) și TG-lipaza ce acționează pe acizii grași cu catenă scurtă ($C < 10$). Monogliceridlipaza completează acțiunea hidrolitică a TG-lipazei. Vaughan (cit. de 29) presupune existența separată a digliceridlipazei și a monogliceridlipazei, fapt confirmat și de alți autori (71).

Inițial, s-a crezut că hidroliza TG este întotdeauna completă. Ulterior, prin îmbunătățirea metodelor de investigație histochimică, s-a demonstrat că, în cursul lipolizei, în țesutul adipos uman se acumulează atît di- cît și monogliceride. Aceasta înseamnă că nu numai TG-lipaza, ci și mono- și digliceridlipazele au rol cheie în lipoliză (71).

În cursul lipolizei, se declanșează și operează apoi în continuare un complex aparat reglator reprezentat, în esență, de sistemul funcțional „adenilciclază — cAMP-fosfodiesterază". Asupra acestuia acționează un impresionant număr de hormoni sau alte substanțe endo- sau exogene, care stimulează sau inhibă lipoliza. În funcție de aceasta, lipoliza poate fi divizată în: (12)

— lipoliza bazală, care are loc în absența unui adaos hormonal;

— lipoliza activată, produsă prin efectul hormonal.

B. LIPOLIZA BAZALĂ (12, 18, 19)

Cea mai fidelă apreciere a lipolizei bazale este dată de determinarea producției de glicerol. Concentrația acizilor grași liberi în sînge nu poate constitui un martor fidel deoarece, așa cum am arătat, o parte din AG proveniți din hidroliza trigliceridelor adipocitare se pot reesterifica. Deși și glicerolul rezultat din lipoliză poate fi fosforilat de către glicerolkinază în procentaj de 2,5 — 3,5%, se apreciază totuși că el este un martor destul de fidel al lipolizei.

Lipoliza bazală este mult mai redusă în comparație cu cea activată. Factorii reglatori cei mai importanți sînt: volumul adipocitar, glucoza și vîrsta subiectului.

Încă din 1969, Faulhaber (cit. de 18) găsește o corelație pozitivă între lipoliza bazală și mărimea adipocitului. Ulterior, numeroși cercetători au confirmat afirmația (18).

Glucoza stimulează lipoliza, așa cum au demonstrat cercetările „in vitro" (18). În consecință, inhibitorii glicolizei reduc și activitatea lipolitică (18). Mecanismul prin care glucoza stimulează lipoliza este necunoscut. Se presupune totuși că ea ar facilita formarea cAMP, concomitent cu o acțiune directă pe trigliceride și monogliceridlipază (18).

Cercetările lui Smith (69) converg spre ideea că stimularea lipolizei de către glucoză este cu atît mai accentuată cu cît volumul adipocitului este mai mare. Pe de altă parte, s-a arătat mai înainte că însăși glicoliza este corelată direct cu volumul adipocitar (fig. I.21).

Rata lipolizei bazale este considerabil mai mare la copii decît la adulți, chiar dacă se ia în evidență diferența de volum celular. Nu există o explicație clară a acestui fenomen (70).

Scanned with OKEN Scanner

Studiul defalcat al lipolizei bazale în țesutul adipos uman relevă că în timpul acestui proces metabolic se acumulează mari cantități de mono- și digliceride (71). Variația acestor doi metaboliți fiind paralelă, se apreciază că, în condiții bazale, mono- și digliceridlipaza nu sînt factori de limitare a lipolizei (71), deși sînt direct corelate cu volumul adipocitar (71).

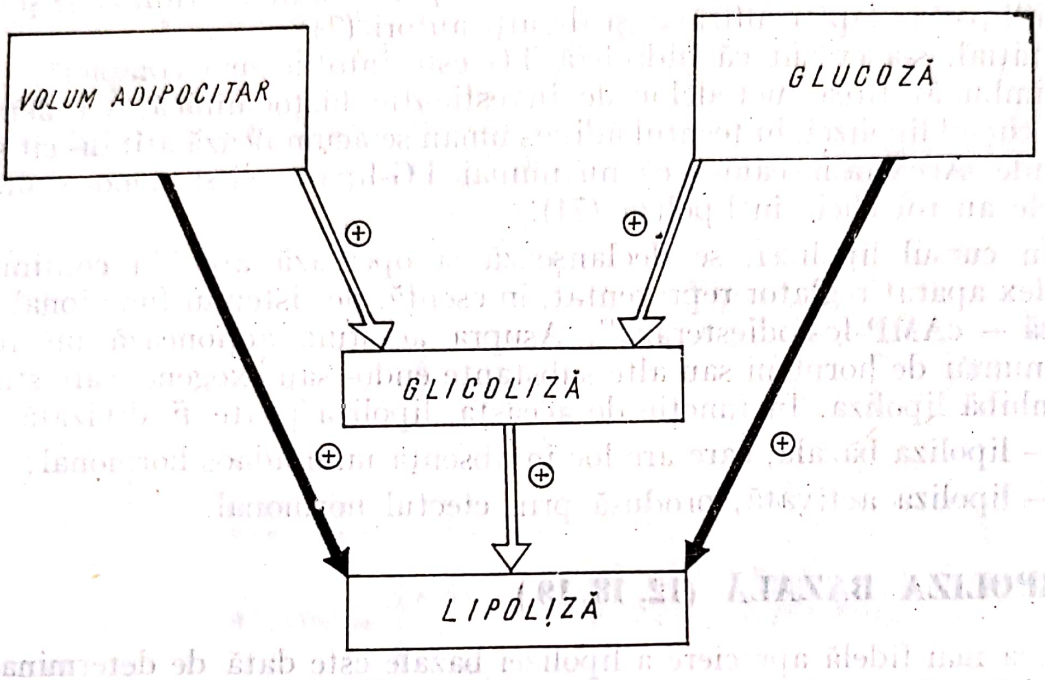


Fig. I.21 — Relația dintre „volumul adipocitar — glucoză — glicoliză — lipoliză" (⊕ efect stimulator).

C. LIPOLIZA ACTIVATĂ

Numeroase substanțe endo- sau exogene activează sau inhibează lipoliza. În tabelul I.8 sînt prezentate cele mai importante. Precizăm că datele se referă la acțiunea lor asupra lipolizei din țesutul adipos uman, care de multe ori diferă net de situația întîlnită la animale.

Tabelul I.8.

Principalele efecte ale unor substanțe asupra țesutului adipos uman (modificat după Bray, 12)

Stimularea lipolizei		Inactive sau efect incert	Inhibiția lipolizei
● Epinefrina ● Norepinefrina ● Izoproterenol ● Dibutiril ciclic AMP ● Teofilina ● Tirotropina ● Factorul de mobilizare al lipidelor ● Beta-lipotropina ● Hormonul paratiroidian ● Prostaglandinele (?)	stimulare betaadrenergică	● ACTH ● STH ● Peptidele I și II ● Glucagonul ● Lactogenul placentar ● Glucocorticoizii ● Secretina	● Insulina ● Prostaglandinele (?) ● Stimulare alfa-adrenergică

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul prin care aceste substanțe interferează cu lipoliza este aproape întotdeauna explicat cu ajutorul sistemului funcțional: „receptor membranar—adenilciclază—CAMP-fosfodiesterază". Acest sistem, stimulat sau inhibat de hormoni sau de alte substanțe, va acționa asupra proteinkinazelor adipocitare care, la rîndul lor, vor activa sau nu trigliceridlipaza inactivă, transformînd-o în trigliceridlipază activă (29—31) (fig. I.22.). În vol. I al

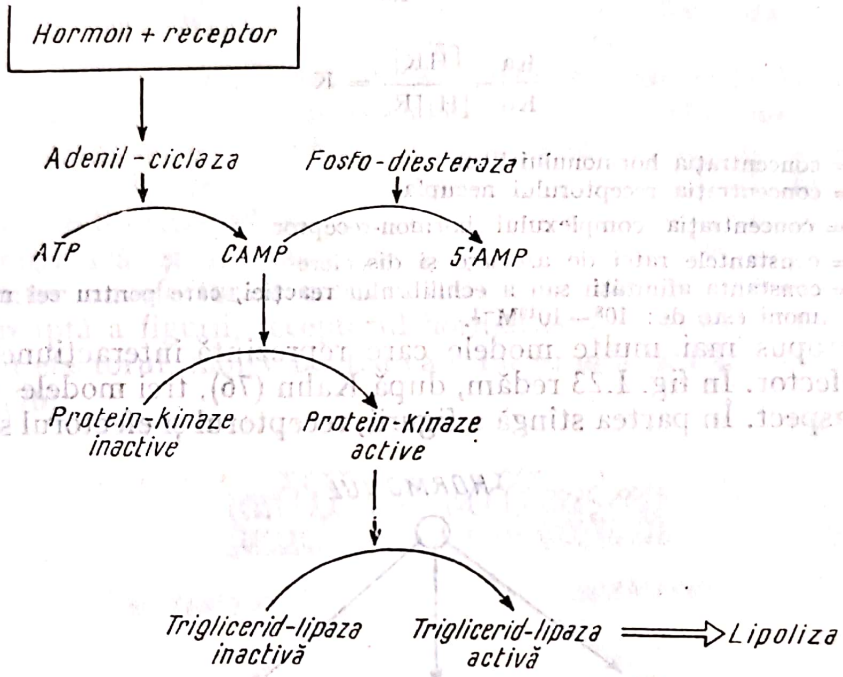


Fig. I.22 — **Activarea lipolizei prin sistemul funcțional: „hormoni — receptor — adenilciclază — cAMP — proteinkinaze".**

lucrării noastre, am detaliat aceste mecanisme, precum și modul de acțiune al hormonilor la nivelul țesutului adipos. Revenim cu unele date noi, care le completează pe cele descrise anterior.

a. RECEPTORII HORMONALI AI ADIPOCITULUI

Receptorii se definesc ca componente ale celulei specializate în recunoașterea hormonilor și în legarea acestora sub forma unui „complex receptor—hormon", care va activa funcțiile celulare (73). Receptorii pot fi localizați pe organitele celulare sau, mai frecvent, pe membrana plasmatică (75).

Structura primară a receptorilor hormonali nu se cunoaște încă. Date preliminare sugerează că ar fi molecule mari (75 000 — 500 000 daltoni), formate din proteine, glucide și lipide (71 — 77). Natura chimică probabilă în cazul unor receptori cunoscuți este următoarea (76):

— receptor beta-adrenergic: lipoproteină;
— receptor colinergic: glicoproteină;
— receptor pentru glucagon: lipoproteină;
— receptor pentru insulină: proteină.

Mecanismul de acțiune al receptorilor hormonali nu este în întregime cunoscut. Se știe că ei au o afinitate deosebită pentru moleculele hormonale chiar dacă acestea au o concentrație scăzută (10^{-10} și 10^{-9} M). Interacțiunea „hormon-receptor" este descrisă ca un echilibru biomolecular reversibil (76):

$$[H] + [R] \underset{Kd}{\overset{Ka}{\rightleftharpoons}} [\bar{H}\bar{R}]$$

și

$$\frac{Ka}{Kd} = \frac{[\bar{H}R]}{[H][R[} = K$$

unde: [H] = concentrația hormonului liber
[R] = concentrația receptorului necuplat
$[\bar{H}\bar{R}]$ = concentrația complexului hormon-receptor
Ka și Kd = constantele ratei de asociere și disociere
K = constanta afinității sau a echilibrului reacției, care pentru cei mai mulți hormoni este de: $10^8 - 10^{10} M^{-1}$.

S-au propus mai multe modele care reprezintă interacțiunea hormon—receptor—efector. În fig. I.23 redăm, după Kahn (76), trei modele simplificate ale acestui aspect. În partea stîngă a figurii, receptorul și efectorul sînt prezenți

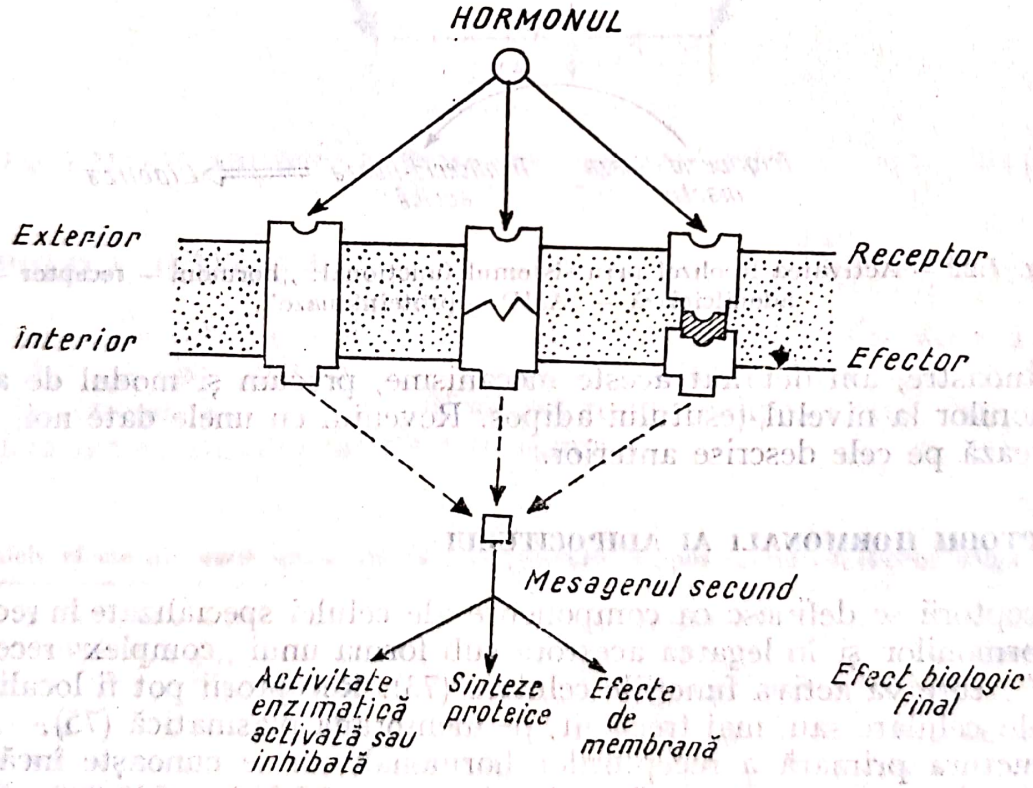


Fig I.23 — Modele ale interacțiunii: hormon-receptor-efector (după Kahn, 76).

în aceeași moleculă transmembranară. În centrul figurii, receptorul și efectorul sînt reprezentați prin două molecule separate, dar cuplate direct. În dreapta figurii, receptorul și efectorul sînt două molecule distincte și cuplate printr-o a treia moleculă.

Factorii care influențează afinitatea receptorului pentru hormon sînt următorii (73):

— factori care influențează concentrația receptorului: factorul genetic, rata creșterii, nivelul cAMP, ciclul celular, diferențierea și transformarea celulară;

— factori care influențează afinitatea receptorului: temperatura și mediul ionic;

— factori care influențează concentrația și afinitatea receptorului: hormoni omologi și eterologi, anticorpi antireceptor.

Relația intimă „receptor hormonal – membrană" este redată în figura I.24.

Modelul membranei este descris conform conceptului mozaicului fluid al lui Singer și Nicolson (cit. de 76). Se ilustrează receptorii pentru doi hormoni. În partea stîngă a figurii, receptorul hormonului 1 se găsește în stare oligomerică, ce se depolimerizează după legarea cu hormonul, eliberînd subnunități libere care migrează și interacționează cu efectorii. Deoarece sînt patru receptori pentru un efector se creează impresia unor „receptori de rezervă". În partea dreaptă a figurii, receptorul hormonului 2 există ca un monomerîn raport 1/1 cu efectorul, motiv pentru care nu se mai poate vorbi de receptori de rezervă (76).

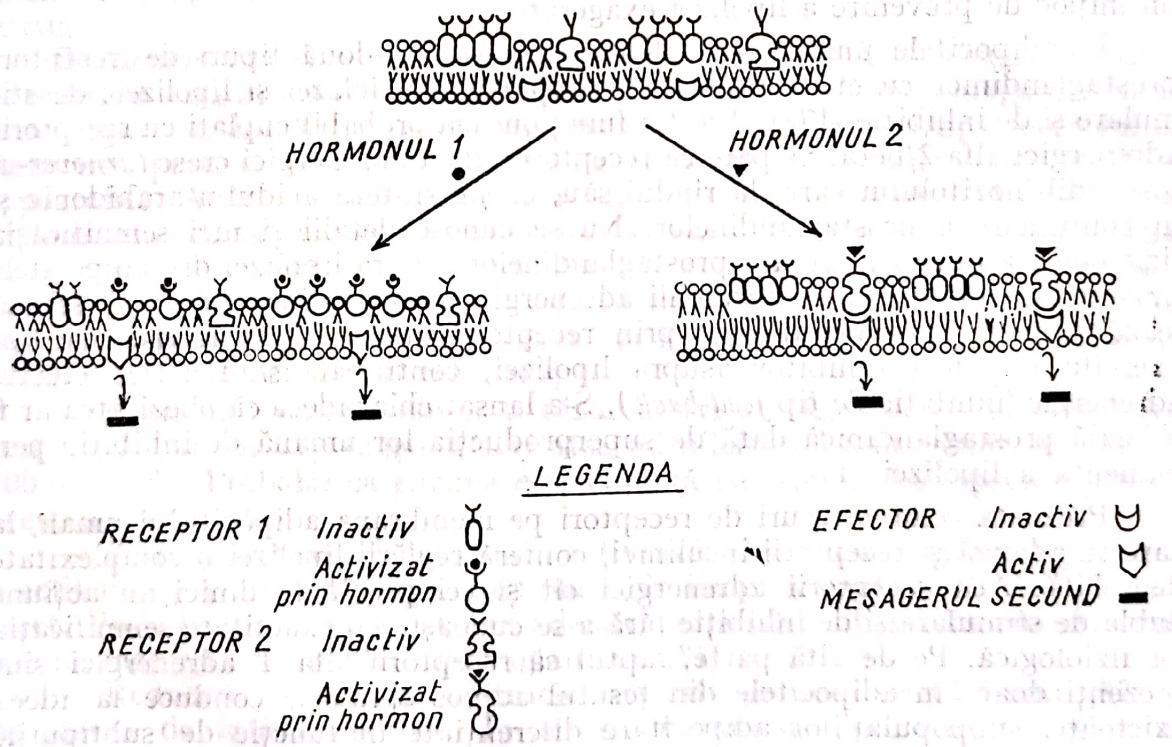


Fig. I.24 — Reprezentarea schematică a receptorilor din mozaicul membranar (după Kahan, 76).

Mecanismul intim de acțiune al hormonilor „via" receptori va fi detaliat în cazul insulinei (29).

Pînă în prezent la nivelul adipocitului uman s-a izolat receptori adrenergici, prostaglandinici și insulinici.

Se cunosc patru tipuri de receptori adrenergici (178):

— Receptorii alfa 1 sînt prezenți doar în țesutul adipos epiploic, fiind cuplați cu „ciclul fosfotidil-inozitol" și cu calciul care de fapt este al doilea mesager. Funcția lor nu se cunoaște.

— Receptorii alfa 2 sînt prezenți în țesutul adipos subcutanat fiind cuplați cu adenilciclaza pe care o inhibă, avînd deci efect de scădere a lipolizei.

— Receptorii beta-adrenergici „cuplați cu adenilciclaza" au efect de stimulare a enzimei, deci și a lipolizei.

— Receptorii beta-adrenergici „necuplați cu adenilciclaza" sînt deocamdată necunoscuți din punct de vedere funcțional.

Rezultă deci că lipoliza din țesutul adipos uman este supusă unui dublu control adrenergic reprezentat de receptorii alfa 2 (efect inhibant) și receptorii beta „cuplați cu adenilciclaza" (efect stimulator). Acesta este un mijloc de protecție împotriva modificărilor brutale ale concentrației plasmatice a catecolaminelor, așa cum se întîmplă în stress.

Echilibrul receptorilor alfa 2/beta-adrenergici se modifică fie în favorarea componentei beta (hipertiroidism), fie în favoarea componentei alfa 2, așa cum s-a evidențiat în hipotiroidism, diabetul zaharat, foamea prelungită, ca un mijloc de prevenire a lipolizei exagerate.

În adipocitele umane s-au demonstrat recent două tipuri de receptor prostaglandinici cu efect antagonist asupra adenilciclazei și lipolizei: de stimulare și de inhibiție (178). Aceștia funcționează probabil cuplați cu receptorii adrenergici alfa 2/beta. Se pare că receptorii alfa 1 adrenergici cresc *turnover*-ul fosfatidil-inozitolului care, la rîndul său, crește sinteza acidului arahidonic și în continuare a prostaglandinelor. Nu se cunosc detalii și nici semnificația fiziologică a dublei acțiuni a prostaglandinelor asupra lipolizei din adipocitele umane. Se postulează că hormonii adrenergici ce au acțiune lipolitică stimulează sinteza prostaglandinelor prin receptorii alfa 1. Prostaglandinele vor exercita un efect inhibitor asupra lipolizei, contrabalansînd astfel efectul adrenergic (inhibiție de tip *feed-back*). S-a lansat chiar ideea că obezitatea ar fi o boală prostaglandinică dată de superproducția lor umană de inhibiția permanentă a lipolizei (178).

Prezența celor 6 tipuri de receptori pe membrana adipocitului uman, la care se adaugă și receptorii insulinici, conferă reglării lipolizei o complexitate deosebită. Atît receptorii adrenergici cît și cei prostaglandinici au acțiune dublă de stimulare și de inhibiție fără a se cunoaște cu exactitate semnificația lor fiziologică. Pe de altă parte, faptul că receptorii alfa 1 adrenergici sînt prezenți doar în adipocitele din țesutul adipos epiplooic conduce la ideea existenței subpopulațiilor adipocitare diferențiate în funcție de subtipurile receptorilor hormonali. Așa s-ar explica și diferențele topografice ale amplitudinii lipolizei.

În momentul de față se consideră că în condiții fiziologice lipoliza din adipocitele umane este stimulată de catecolamine și parathormon și inhibată de prostaglandine și insulină. Elucidarea rolului receptorilor alfa 1 și beta „necuplați cu adenilciclaza" ar putea completa aceste date.

Scanned with OKEN Scanner

b. ADENILCICLAZA ADIPOCITARĂ

Adenilciclaza (ATP-pirofosfatliaza: E.C.4.6.1.1.) este o enzimă membranară a cărei localizare în adipocitul uman a fost demonstrată de Cooper și colab., în 1975 (cit. de 78). Rolul enzimei la animale este deosebit de important în lipoliza activată de ACTH, glucagon, STH, catecolamine. La om, adenilciclaza prezintă următoarele caractere principale (78 — 87):

— activitatea enzimei este influențată de: concentrația substratului, pH, temperatură, concentrația Mg^{++} și perioada de incubație a adipocitului izolat în mediu; acești parametri îi influențează atît activitatea bazală, cît și pe cea stimulată;

— activitatea bazală este apreciată a fi de 0,46 n mol cAMP/10 minute/mg proteină: nu se semnalează corelația ei cu vîrsta, sexul sau dimensiunea adipocitului (78);

— stimularea adenilciclazei adipocitare umane este demonstrată doar în cazul catecolaminelor, parathormonului și prostaglandinelor; aceasta demonstrează că enzima este cuplată cu cel puțin trei receptori hormonali membranari;

— sensibilitatea adenilciclazei la catecolamine este gradată astfel: izoproterenol > adrenalină > noradrenalină (79 — 81); efectul stimulator este anulat de propranolol, care în absența hormonilor nu are nici o acțiune asupra enzimei.

Se demonstrează astfel că adenilciclaza este cuplată cu receptorii beta-adrenergici membranari. Dihidroergotamina, care este un antagonist alfa-adrenergic, anulează de asemenea efectul stimulator al izoproterenolului. Activarea produsă de catecolamine este diferențiată în funcție de regiunea topografică. Astfel, ea este mai mare în adipocitul provenit din regiunea abdominală comparativ cu regiunea gluteală. Aceasta concordă și cu observația lui Krotkiewiski (cit. de 85), care a arătat că celulele grase din regiunea abdominală sînt mult mai sensibile la factorii nutritivi decît adipocitele din alte regiuni. Fenomenul ar putea fi explicat prin variația activității și se semnalează chiar și în condiții bazale (85);

— Hormonul paratiroidian, a cărui activitate lipolitică „in vivo" era cunoscută (cit. de 29), crește activitatea adenilciclazei adipocitare umane cu 200 — 300%. Probabil că enzima este cuplată cu un receptor specific pentru acest hormon (85).

— Prostaglandinele de asemenea activează adenilciclaza. Tipul E produce o activare de trei ori mai mare ca tipul F, în timp ce tipul A_2 nu are nici un efect. Probabil că și în acest caz adenilciclaza este cuplată cu un receptor membranar specific pentru prostaglandine (81).

— Reducerea activității adenilciclazei este produsă de Clofibrat (87) și de starea de înfometare (90). În această ultimă situație, este depresionată atît activitatea bazală, cît și cea stimulată de catecolamine.

c. cAMP ADIPOCITAR

cAMP adipocitar a fost studiat mai mult la animale (88), unde nu s-a reușit să se demonstreze o relație cantitativă între rata lipolizei și nivelul său intracelular.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația cAMP în adipocitul uman în condiții bazale este de 160 — 200 p moli/g lipide (89). Studiindu-se lipoliza în condiții bazale „in vitro", s-a constatat că există o relație directă între aceasta și timpul de incubație, în timp ce nivelul cAMP se reduce. Această reducere poate fi explicată fie prin lipsa cAMP din mediul de incubație, fie prin modificări produse în activitatea fosfodiesterazei (89). Se crede că lipoliza bazală este numai în parte reglată de cAMP (89).

Activarea lipolizei prin izoprenalină este însoțită de o creștere rapidă a nivelului cAMP adipocitar, urmată de o scădere lentă și progresivă a concentrației sale, deși lipoliza continuă în același ritm (89). Aceasta se interpretează prin faptul că trigliceridlipaza odată stimulată își continuă activitatea chiar dacă „activatorul" ei diminuează sau dispare (89).

Blocanții beta-adrenergici de tipul propranololului reduc nivelul cAMP adipocitar (89). Referitor la acțiunea lor asupra lipolizei stimulată prin catecolamine — apreciată prin eliberarea glicerolului — rezultatele sînt contradictorii. Unii autori (Burns și colab., cit. de 89) afirmă depresia lipolizei, în timp ce Arner (89) nu constată nici o modificare. Aceasta s-ar explica prin faptul că activitatea trigliceridlipazei este dată de fosforilarea ei, care odată produsă nu mai este influențată nici de scăderea activității adenilciclazei, nici de nivelul cAMP (89).

Cea mai plauzibilă explicație a relației catecolaminelor cu lipoliza este prin intermediul receptorilor adrenergici adipocitari (140). Astfel, noradrenalina interacționează cu receptorii beta-adrenergici, după care se induce creșterea activității adenilciclazei și în consecință a concentrației cAMP intraadipocitar. Acesta declanșează „cascada" lipolizei.

d. FOSFODIESTERAZA ADIPOCITARĂ

Rolul major al fosfodiesterazei este de a degrada cAMP spre 5'AMP, motiv pentru care se mai numește „cAMP fosfodiesterază" (90).

Activitatea sa a fost studiată pe adipocitele de șobolan, unde în condiții bazale este de 57 $\pm$ 1,008 p moli/minut/ mg proteină (90). La om, activitatea sa este de 93 $\pm$ 2 Pi/mg proteină (91).

Fosfodiesteraza este inhibată de tiroxină, teofilină, cofeină, care în felul acesta cresc cAMP, avînd deci efect antilipolitic.

D. INHIBIȚIA LIPOLIZEI. ACȚIUNEA INSULINEI ASUPRA ȚESUTULUI ADIPOS UMAN

Principalul inhibitor al lipolizei Tg adipocitare este insulina. Această acțiune este deosebit de complexă, fiind cuplată cu intervenția hormonului pe celelalte căi metabolice intracelulare.

Inhibiția lipolizei de către prostaglandine este îndoielnică. La om, a fost demonstrat mai degrabă efectul său lipolitic, în contradicție cu ceea ce s-a evidențiat la cîine (29). În volumul I (p. 260), am detaliat aceste aspecte. Sîntem de acord cu Carlson (cit. de 29), care pune la îndoială rolul prostaglandinelor în lipoliza fiziologică la om. Oricum credem că mecanismul de interferare al PGE cu lipoliza trebuie interpretat și prin prisma tromboxanului.

Scanned with OKEN Scanner

MECANISMUL ŞI EFECTELE ACŢIUNII INSULINEI ÎN ADIPOCIT

Mecanismul de acţiune al insulinei a fost detaliat în vol. I al lucrării noastre (p. 229 — 242). Precizăm că adipocitul, care este prototipul celulei insulinosensibile, reprezintă „celula ţintă", unde mecanismul de acţiune şi efectele insulinei sînt cel mai bine cunoscute.

Efectele generale ale insulinei la nivel celular sînt următoarele (93):

— stimularea transportului membranar;
— activarea şi inhibiţia enzimelor membranare sau intracelulare;
— stimularea sintezei proteice;
— inhibiţia proteolizei;
— stimularea sintezei mARN;
— stimularea sintezei ADN;
— modificarea morfologiei celulare.

Toate aceste efecte au fost evidenţiate în adipocitul uman (92). Avînd în vedere particularităţile metabolice ale acestui ţesut, efectele sale concrete sînt următoarele (29, 92 — 99) (fig. I. 25):

— stimularea transportului transmembranar al glucozei, aminoacizilor şi al unor electroliţi (K^+ pătrunde în celulă iar Ca^{++} părăseşte celula);

— inhibiţia adenilciclazei (92) şi activarea fosfodiesterazei (90), ceea ce are ca efect scăderea nivelului cAMP celular (139) şi deci reducerea lipolizei datorită imposibilităţii activării trigliceridlipazei inactive:

— activarea lipoproteinlipazei şi creşterea captării AG—TG—VLDL şi AG—TG—chilomicronice în adipocit;

— stimularea enzimelor glicolitice, efect care, cuplat cu facilitarea penetraţiei glucozei în adipocit, produce un aport crescut de alfa-glicerolfosfat; asociind acestei „stări" prezenţa crescută de AG, avem explicaţia amplificării lipogenezei de către insulină. Precizăm totuşi că insulina nu are nici un efect asupra enzimelor ce intervin în sinteza acizilor graşi şi care oricum la acest nivel, aşa cum am arătat, au o activitate bazală foarte redusă. Acţiunea insulinei asupra catabolismului glucozei este totuşi controversată şi deocamdată incomplet elucidată. În culturi de adipocite umane (111), s-a demonstrat că prezenţa insulinei în mediul de incubaţie creşte activitatea glucozo-6-fosfatdehidrogenazei, piruvatkinazei şi lactatdehidrogenazei. Enzimele „cheie" ale glicolizei hexokinaza şi fosfofructokinaza nu sînt afectate. Se presupune că inducţia enzimatică ar fi de fapt secundară efectului de stimulare al insulinei asupra transportului glucozei în adipocit. Această supoziţie se bazează pe faptul că adaosul de glucoză în mediul de incubaţie are un efect similar cu insulina (111);

— datorită stimulării sintezei mARN şi a ADN, insulina administrată în doze mici la şobolan produce proliferarea celularităţii ţesutului adipos (Kazdova, cit. de 29).

Efectele proinsulinei şi peptidului C asupra adipocitului sînt următoarele (114):

— Proinsulina acţionează direct asupra celulei grase, fără a fi convertită în insulină. Nu s-a evidenţiat un receptor specific pentru proinsulină, care nu

are nici un sinergism sau antagonism cu insulina. Față de aceasta, are 1/8—1/10 din efectele biologice. Peptidul C nu are nici un efect asupra adipocitului (114).

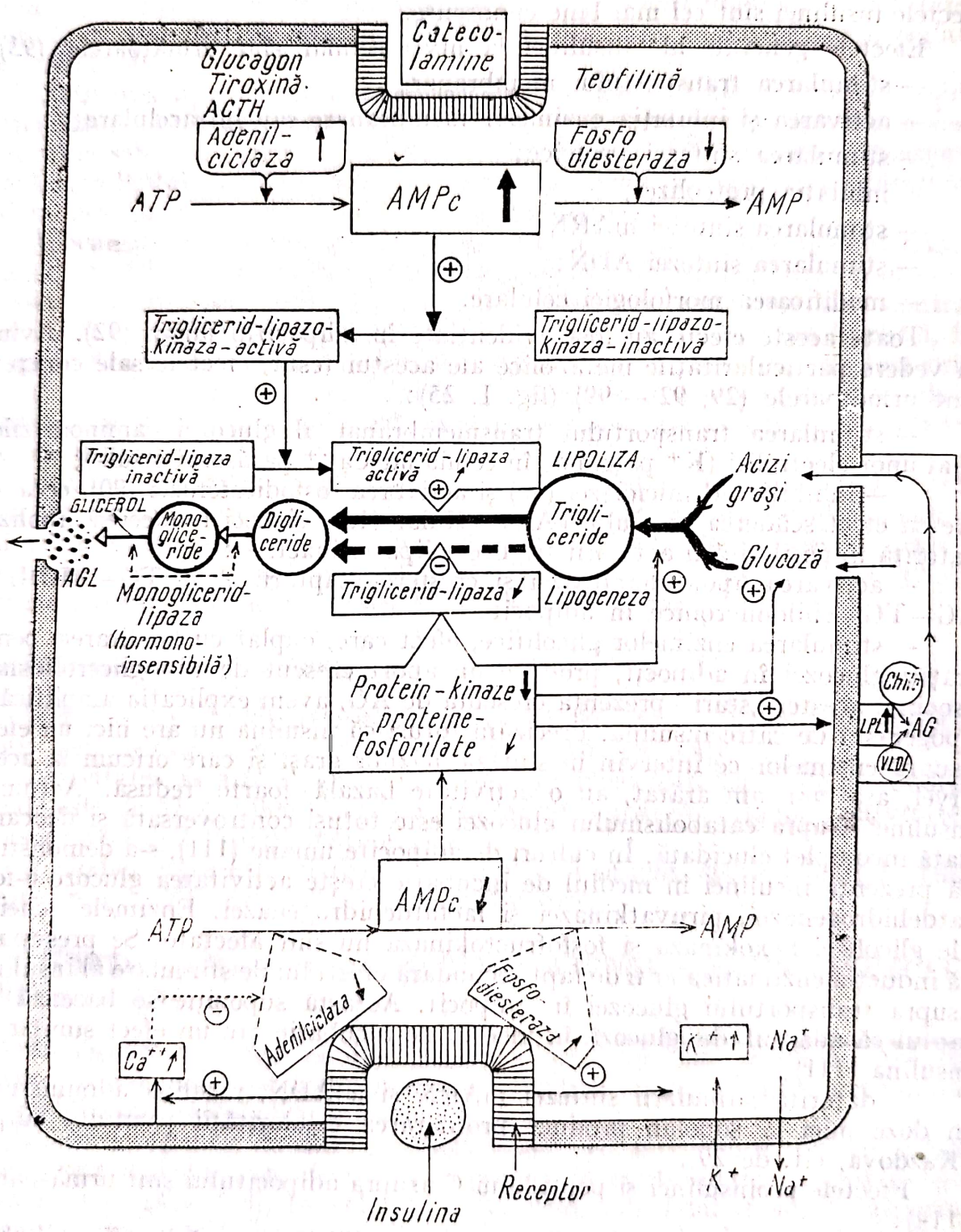


Fig. I.25 — Modul de acțiune al hormonilor la nivelul adipocitului (după Mincu și Hâncu, 42).

Mecanismul de acțiune al insulinei la nivel molecular este un domeniu încă controversat. Redăm succint datele clasice, corelate cu ultimele ipoteze explicative ale acțiunii hormonului (92—99):

— Modelul convențional „receptor—transductor" (fig. I.26) presupune legarea insulinei de către receptorul specific membranar; se formează „com-

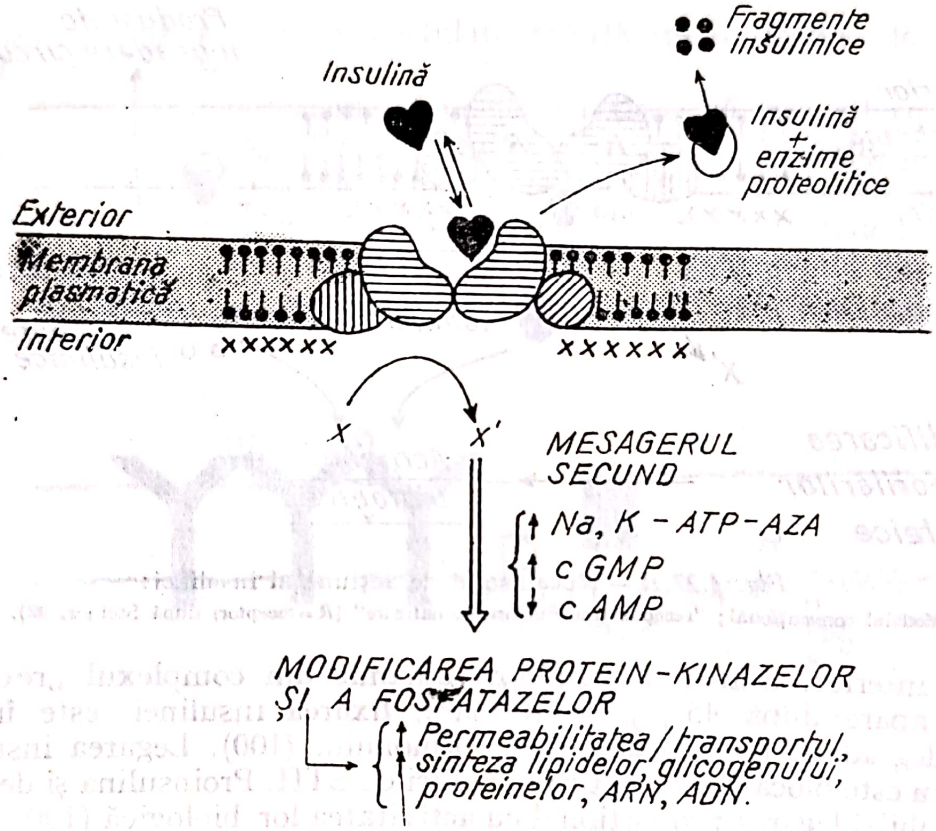


Fig. I.26. — Mecanismul de acțiune al insulinei: modelul convențional: „receptor-transductor" (*R.* = receptor) (după Steiner, 9).

plexul receptor-hormon" care pe de o parte produce modificări de permeabilitate membranară, iar pe de altă parte inhibă adenilciclaza și activează fosfodiesteraza. Efectul enzimelor membranare se produce fie direct, fie prin intermediul unei alte substanțe, „substanța x" (92).

— Modelul convențional „receptor—transductor—internalizare" (fig. I. 27. A.) este de dată mai recentă și se bazează pe observații asupra unor molecule hormonale și enzimatice de dimensiuni aproximativ egale cu a insulinei, care s-a demonstrat că pătrund în „celula țintă". Deși acest lucru nu s-a evidențiat direct și pentru insulină, se presupune că în urma legării ei de receptor, complexul „receptor—insulină" pătrunde în citoplasmă unde este desfăcut. Insulina își exercită efectele ei cunoscute apoi este degradată de către enzimele proteolitice (92).

În ambele cazuri, elementul cardinal al mecanismului acțiunii insulinei este recunoașterea, legarea și formarea „complexului receptor—hormon".

Receptorul insulinic din membrana adipocitară este o proteină (?) sau glicoproteină (?) cu o greutate moleculară de aproximativ 300 000 (97). La suprafața unui adipocit se găsesc dispuși 10 000 receptori insulinici (97). Legarea insulinei de receptorul adipocitar uman a fost demonstrată în 1974 de Olefsky (100), fiind confirmată ulterior și de alți autori (98). Ea urmează principiile

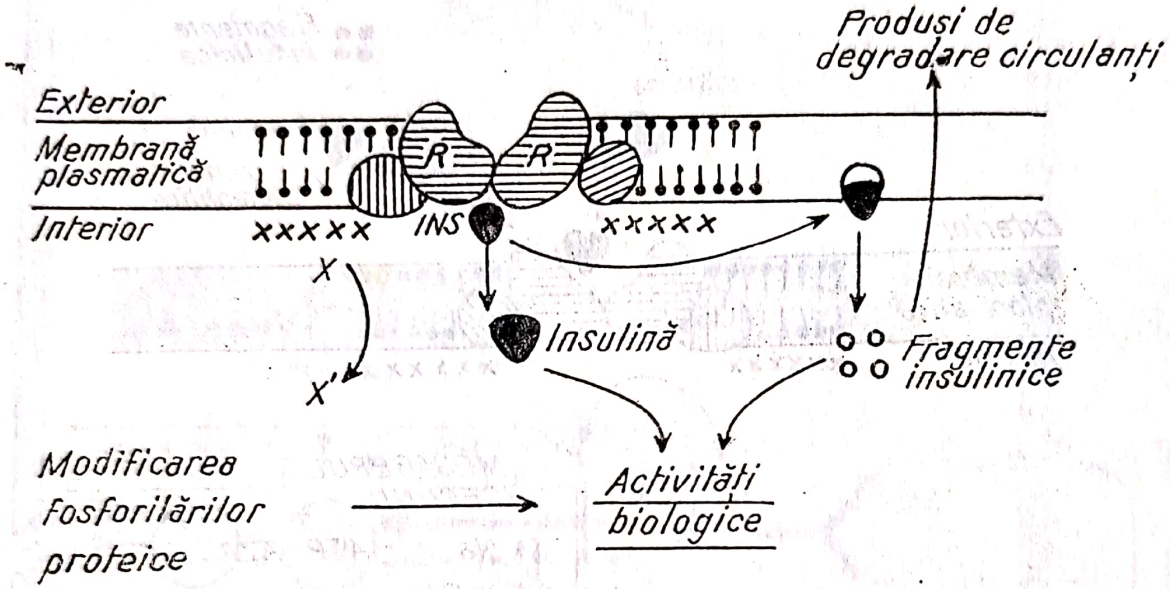


Fig. I.27.A — Mecanismul de acțiune al insulinei:
Modelul convențional; „receptor-transductor-internalizare" (R=receptor) după Steiner, 92).

enunțate anterior. Starea de echilibru dinamic din complexul „receptor — hormon" apare după 45'; în continuare, fixarea insulinei este încetinită datorită degradării receptorului și a hormonului (100). Legarea insulinei de receptor nu este blocată nici de tiroxină, nici de STH. Proinsulina și desalamin-insulina inhibă legarea proporțional cu activitatea lor biologică (100). Insulina porcină în concentrații fiziologice blochează de asemenea legarea (100). Pentru ca insulina să-și exercite acțiunile sale biologice este nevoie ca numai o parte din receptori (14 — 23%) să fie legați de hormon (100). (Detalii cap. II.2.7.).

Descoperirea autoanticorpilor antireceptori insulinici la unii diabetici cu forme severe de insulinorezistență a constituit un nou mijloc de investigare a mecanismului de acțiune al insulinei. Astfel, s-a evidențiat că autoanticorpii antireceptori blochează legarea insulinei de receptori și inițiază în continuare efecte „insulin-like" (99). Studiindu-se acțiunea complexului „autoanticorp—receptor" s-a postulat prin analogie că insulina necesită pentru a-și exercita acțiunea nu numai legarea de receptor, dar și agregarea acestuia (99). Recent, Olefsky (94) afirmă că, din punct de vedere kinetic, receptorii insulinici adipocitari nu sînt o populație omogenă. El a demonstrat la șobolan două tipuri de receptori diferențiați din punct de vedere al proprietăților lor funcționale;

— receptori cu afinitate redusă pentru hormon, dar cu o capacitate de disociere rapidă, fără a degrada insulina;

— receptori cu afinitate crescută pentru insulină, cu capacitate de disociere lentă, dar care mediază degradarea hormonului (94, 134).

Pentru a se elucida aspectele reglatorii ale relației „insulină—receptori", s-a indus la om hiperinsulinismul prin dietă hipersucrată administrată atît pe o perioadă scurtă (5 zile), cît și mai lungă (2 săptămîni). Efectele asupra receptorilor insulinici adipocitari au fost diferite: în primul caz s-a redus afinitatea receptorilor față de insulină, în timp ce în cea de a doua eventualitate dieta hipersucrată a produs reducerea numărului receptorilor insulinici adipocitari (138).

Recent, a apărut o nouă postulare referitoare la modul de acțiune a nsulinei.

— CZECH (176) presupune că insulina acționează prin intermediul unui mediator peptidic. În fig. I.27.B. se ilustrează prin exemplificarea activării de către insulină a piruvatdehidrogenazei (PDH) — la nivelul adipocitului. Secvențele ar fi: interacțiunea „insulină + receptor" → activarea unei proteaze membranare → aceasta va induce eliberarea unui peptid din precursori proteici membranari → care va acționa direct activitatea fosfatazică în cazul PDH.

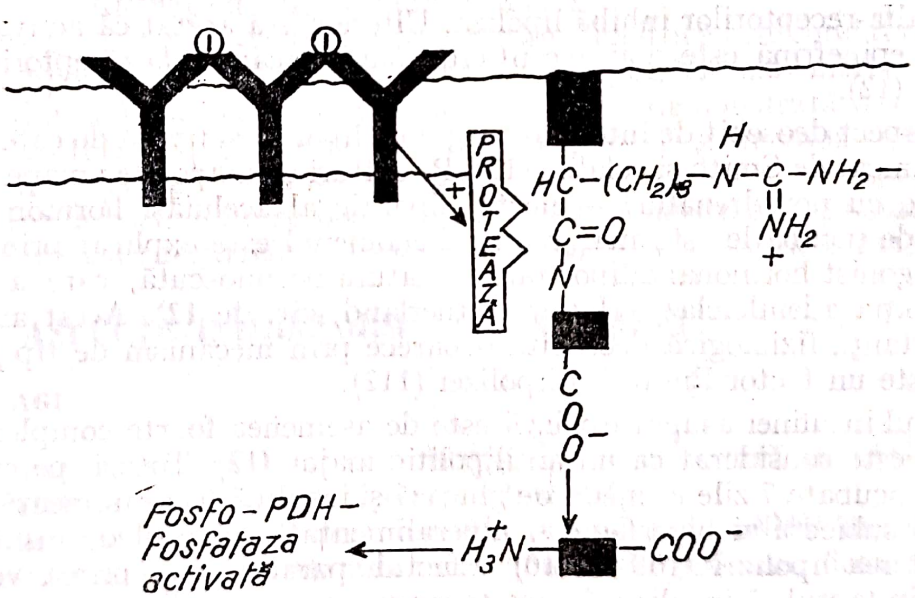


Fig. I. 27. B. — Postularea lui Czech (1974).

E. INTERRELAȚIA LIPOLIZĂ—HORMONI—VOLUM ADIPOCITAR ASPECTE REGLATORII

Lipoliza bazală, cea activată sau inhibată în diferite circumstanțe reglatorii, se desfășoară după tiparele simple pe care le-am descris pînă acum. În cadrul acestei căi metabolice, au loc interacțiuni complexe atît hormonale, cît și legate de dimensiunile adipocitului.

a. INTERACȚIUNI HORMONALE ASUPRA LIPOLIZEI

Mecanismele hormonale care reglează lipoliza bazală sînt practic necunoscute.

Activarea lipolizei adipocitare la om se face predominant de către catecolamine, efect suprimat de blocantele beta-adrenergice și concentrațiile mici de insulină (12).

Deși așa cum s-a arătat anterior sînt și alți hormoni cu acțiune lipolitică, efectul și mai ales rolul lor la om în condiții fiziologice este necunoscut. Cu atît mai mult este nedescifrată relația dintre ei și insulină. Este vorba de tirotropină, parathormon, factorul mobilizator de lipide, beta-lipotropină (12). De fapt acțiunea lor lipolitică a fost studiată mai mult „in vitro". Este greu de transpus rezultatele acestor experimente pentru condițiile „in vivo" (12). Definitiv stabilită la om este acțiunea lipolitică foarte redusă a unor hormoni care la animale au un intens efect lipolitic. Este vorba de glucagon, STH, ACTH, tirozină, glucocorticoizi (12). Apare ca foarte interesant efectul stimulării receptorilor beta- și alfa-adrenergici, ambii demonstrați în membrana adipocitului uman. Astfel, Ostman (cit. de 12) comunică încă din 1969 că stimularea alfa-receptorilor inhibă lipoliza. Ulterior, s-a arătat că activarea lipolizei prin epinefrină este mai accentuată dacă blocăm alfa-receptorii cu fentalamină (12).

Un aspect deosebit de interesant legat de lipoliza activată de catecolamine este comunicat de Smith și colab. (112). Pe culturi de adipocite umane incubate cîteva zile cu noradrenalină — efectul lipolitic al aceluiași hormon adăugat mediului de incubație este mai redus. Fenomenul este explicat prin apariția unui antagonist hormonal adipocitar, de natură necunoscută, care acționează prin inhibiția adenilciclazei (Ho și Sutherland, cit. de 12). Acest antagonist are importanță fiziologică deosebită deoarece prin mecanism de tip *feed-back* negativ este un factor limitat al lipolizei (112).

Efectul insulinei asupra lipolizei este de asemenea foarte complex. Clasic hormonul este considerat ca un antilipolitic major (12). Totuși, pe culturi de adipocite incubate 7 zile în medii de glucoză și insulină (care mimează hiperinsulinismul subiectului hiperfagic și hiperalimentat), adaosul de insulină produce creșterea lipolizei (108 — 110). Efectul, paradoxal la prima vedere, se explică prin faptul că insulina, în aceste circumstanțe, facilitează pe de o parte atît metabolizarea glucozei, cît și probabil — stimulează direct (?) triglicerid-lipaza (109, 111). De fapt, un efect lipolitic al insulinei a fost observat și la șobolan atunci cînd hormonul a fost administrat în doze mari (Levis și Williams, cit. de 29). Aceasta ar explica lipodistrofia diabeticilor la locul injectării insulinei, unde se realizează o concentrație crescută de hormon. Cu alte cuvinte, în experiment „acut" insulina este antilipolitică, în timp ce în experiment cronic are efect lipolitic.

b. INTERRELAȚIA HORMONI—VOLUM ADIPOCITAR

„Interrelația" acțiunea hormonală — dimensiunile adipocitului este de asemenea de o extremă complexitate. Datele sînt adesea contradictorii

deoarece condițiile experimentelor „in vitro" sînt frecvent diferite (18). Pînă în prezent, se cunosc următoarele date mai importante ale acestui aspect (18):

— Activarea lipolizei de către catecolamine este cu atît mai intensă cu cît volumul adipocitelor este mai mare; efectul este mai pronunțat la adipocitele provenite de la copii decît la cele provenite de la adulți (110). Interpretarea acestei relații se face prin faptul că o suprafață adipocitară mai mare, așa cum este cazul la un adipocit cu diametru și volum crescut, este mai bogată în receptori beta-adrenergici. Ca atare, și hormonul are un „teren" de activitate mai bine reprezentat.

— Lipoliza activată de teofilină (prin inhibiția fosfodiesterazei) sau dibutiril-cAMP (acțiune directă) este direct proporțională cu volumul adipocitar.

— Clasic, datorită cercetărilor lui Zinder (cit. de 18), se știa că efectul insulinei asupra adipocitului de volum crescut este mai redus atunci cînd parametrii de apreciere sînt încorporarea glucozei, metabolizarea sa și lipogeneza. Fenomenul a fost interpretat prin scăderea sensibilității la insulină a adipocitului voluminos sau prin faptul că în acest tip de celulă grasă densitatea receptorilor specifici scade (18). Ulterior, alte cercetări au completat aceste date cu alte aspecte ale acțiunii insulinei:

— astfel, s-a demonstrat că și acțiunea antilipolitică este corelată direct cu volumul adipocitar, fiind deci mai intensă în adipocitele mai mari;

— acțiunea lipolitică „cronică" a insulinei — demonstrată așa cum am arătat pe culturi adipocitare preincubate în glucoză și insulină — este și ea mai mare în adipocitele de volum crescut (109).

Conform acestor date se poate concluziona că insulina și glucoza sînt doi factori majori, care decid relația volum adipocitar—metabolism intracelular (18).

F. ALTE ASPECTE INHIBITORII ALE LIPOLIZEI

a. ROLUL AGL

Este cunoscut faptul că acumularea intraadipocitară de AGL inhibă lipoliza trigliceridelor de la acest nivel (141).

Acțiunea este explicată prin inhibiția formării de cAMP de către AGL. Ambele efecte sînt anulate de albumina adăugată mediului, deoarece acesta „leagă" AGL (141).

Date recente atestă faptul că AGL au rol inhibitor asupra lipolizei în circumstanțe fiziologice. Afirmația se bazează pe următoarele fapte (141):

— AGL au efect antilipolitic la concentrații de 1,0 mM sau mai puțin;

— viteza lor de acțiune este rapidă, fiind demonstrabilă la 1' de la prezența în mediu;

— inhibiția formării cAMP este reversibilă.

Burns și colab. (141) consideră că această acțiune a AGL este operantă nu numai la animale, ci și la om. De fapt, datele prezentate pînă acum se referă la țesutul adipos uman.

Alți autori (Renold, cit. de 141) demonstrează indirect rolul AGL în inhibiția lipolizei la om prin faptul că la bolnavii hipoalbuminemici rata lipolizei este scăzută. Este vorba atît de lipoliza bazală, cît și de cea stimulată cu nor-

Scanned with OKEN Scanner

adrenalină. Fenomenul este explicat prin aceea că AGL nu sînt „legați" de albumină, exercitîndu-și deci efectul inhibitor asupra formării de cAMP și deci de depresie a lipolizei.

b. ROLUL NSILA

Insulina non-supresibilă (NSILA: detalii de nomenclatură în cap. 2.7.A.a.7) are efecte „insulin-like". Cele două componente ale NSILA, respectiv IGF I și II sînt diferențiate din punct de vedere cantitativ al efectelor lor. Astfel (142):

— IGF II stimulează incorporarea glucozei în adipocitele de șobolan de 2 — 3 ori mai mult decît IGF I;

— IGF I inhibează lipoliza în întreg țesutul adipos mult mai eficient decît IGF II.

S-a demonstrat că adipocitele posedă receptori specifici pentru NSILA-S. S-a constatat totuși că NSILA inhibă legarea insulinei de receptorii specifici membranei. Acțiunea este neexplicată pînă în prezent. Este posibilă o competiție între cele două molecule la acest nivel (142).

Nu se cunoaște pînă în prezent dacă NSILA exercită efectele sale „insulin-like" asupra țesutului în condiții fiziologice — la animale și la om.

I.5.4. METABOLISMUL COLESTEROLULUI ÎN ȚESUTUL ADIPOS

Metabolismul colesterolului în țesutul adipos este departe de a avea importanța pe care o au acizii grași și trigliceridele. Totuși, la acest nivel s-au descris următoarele posibilități de metabolizare a colesterolului (101 — 107):

— sinteza din precursori glucidici și/sau aminoacizi;

— transferul colesterolului lipoproteinic în adipocite;

— mobilizarea colesterolului.

La un obez care are masa adipoasă de 25 kg, depozitul intraadipocitar de colesterol este de 50 g. 95% din totalul colesterolului se găsește sub formă neesterificată (101), fiind dispus în citoplasmă împreună cu picăturile triglicеridice. Cantitatea de colesterol intraadipocitar este direct proporțională cu „pool"-ul trigliceridic intracelular și cu volumul celulei grase (101). La șobolan, depozitul intraadipocitar de sterol crește cu vîrsta, cu aportul alimentar de colesterol și cu mărimea celulei. El scade în perioadele de înfometare (105).

Din punct de vedere cinetic, colesterolul adipocitar se consideră că face parte din „pool"-ul B (cu schimb lent) (29).

Sinteza intraadipocitară de colesterol se face plecîndu-se de la precursori glucidici și leucină (29, 101 — 107). Secvențele reacțiilor au fost descrise în vol. I al lucrării noastre. Din punct de vedere cantitativ, s-a demonstrat că utilizînd ca substrat glucoza în concentrații fiziologice, sinteza colesterolului

adipocitar reprezintă 5% din totalul sintezelor de colesterol la om (109). Se cunosc unii factori reglatori ai acestei căi metabolice:

— la om, insulina și dieta nu modifică rata încorporării glucozei în colesterol (101);

— la șobolan, stimularea sintezei de colesterol este produsă de insulină; inhibiția sintezei este indusă de foame, de adaosul de VLDL în mediul de incubație, cît și de stimularea lipolizei cu teofilină sau cu dibutiril-cAMP. Sinteza nu este inhibată nici de HDL din mediul de incubație, nici de un conținut crescut de colesterol în alimentație (102).

O altă sursă de colesterol în adipocit este reprezentată de lipoproteine (103, 105). S-a demonstrat la șobolan cu ajutorul colesterolului marcat (C^{14}) că există un permanent transfer al colesterolului lipoproteinic în adipocit. Aici, sterolul este încorporat în cea mai mare parte în picăturile trigliceridice citoplasmatice, în timp ce o mică proporție este fixată de fracția membranară. Acest transfer este un proces fizico-chimic, independent de metabolismul energetic celular, de sistemele enzimatice membranare sau de receptorii specifici membranei (în cazul LDL). S-a demonstrat că transferul este direct corelat cu concentrația lipoproteinelor în mediul de incubație (103). La aceeași concentrație lipoproteică, cuantificarea transferului este următoarea (103):

— chilomicroni „rest chilomicronic" > VLDL > LDL > HDL. Pînă în prezent, nu dispunem de nici o explicație a acestei diferențieri (103).

În urma cercetărilor lui Angel și colab. (171, 172), se acceptă ideea conform căreia, la om, cea mai mare parte a colesterolului adipocitar este de origine lipoproteică. Principalii donatori sînt macromoleculele de LDL. Acestea sînt fixate, internalizate și degradate asemănător dar nu identic cu fenomenul descris în cazul fibroblaștilor umani.

Fixarea LDL se face pe receptorii specifici dispuși la suprafața membranei celulelor grase. Se pare că țesutul adipos este foarte activ din acest punct de vedere, deoarece imediat după contactul său „in vitro" cu mediul bogat în LDL moleculele sînt fixate, ceea ce demonstrează că aceasta este una din funcțiile sale curente.

Internalizarea LDL este un proces energodependent.

Catabolizarea LDL are loc fie extracelular, fie intraadipocitar. În primul caz, intervin enzime proteolitice sau lipoproteolitice legate de membrană. În interiorul adipocitului, se pare că degradarea LDL se face pe căi extralizozomale. Astfel, colesterolul esterificat eliberat este transformat în colesterol liber cu ajutorul colesterolesterhidrolazei.

Catecolaminele cresc fixarea și internalizarea LDL, acțiune mediată de cAMP, la fel ca și stimularea colesterolesterhidrolazei. Se remarcă deci simultaneitatea reglatorie a celor două etape din metabolizarea LDL.

Scăderea fixării LDL de către adipocit este produsă de VLDL și în special de HDL. Între moleculele de HDL și LDL se pare că există o puternică competiție, legată de receptorii membranari. Fenomenul ar fi explicat prin mărimea, configurația și structura moleculelor lipoproteice. Se pare că apo-B și apo-E sînt responsabile de această acțiune, prima în cazul VLDL, cea de a doua în cazul HDL.

Scanned with OKEN Scanner

Se estimează că la un om normal cu o masă totală a țesutului adipos de 20 kg, adipocitele încorporează LDL cu o rată de 2,5 g/kg/24 ore (Simons, cit. de 172).

De fapt se consideră că moleculele de HDL sînt un important factor reglator al secvenței „input" din metabolismul intraadipocitar al colesterolului. Totodată se cunoaște rolul său și în „efluxul" colesterolului de la acest nivel, acțiune în care intervine și LCAT. Vom detalia aceste aspecte în capitolul II.3.

Secvențele metabolice referitoare la LDL și adipocitul matur au fost evidențiate și la precursorii adipocitari (171). Se pare că aceștia pot sintetiza colesterol „de novo" în cantitate mai mare ca adipocitul adult, motiv pentru care fixarea, internalizarea și degradarea LDL din punct de vedere cantitativ este mai redusă. Remarca este valabilă și pentru inhibiția fixării LDL de către HDL (171). Evidențierea receptorilor LDL la precursorii adipocitari arată că funcția de stocare a colesterolului de la adipocitul adult apare de fapt mult mai rapid (171).

Mobilizarea colesterolului din depozitele citoplasmatice este un proces al cărui mecanism este total necunoscut. Se știe doar că ea crește în timpul lipolizei, dar rata în care se produce este foarte lentă (102). Se postulează rolul LCAT, HDL precum și al unei eventuale proteine transportoare de colesterol (105).

I.5.5. INTEGRAREA METABOLISMULUI ADIPOCITELOR ÎN CADRUL FUNCȚIEI GENERALE METABOLICE

Complexul aparat hormonal și sistemul nervos asigură căile prin care metabolismul adipocitar se integrează în cadrul funcției generale metabolice a organismului. Aceasta trebuie înțeleasă în sensul afirmației lui Barcroff: „orice adaptare este de fapt o integrare". Organismul uman este solicitat unor intense și variate adaptări: la aportul discontinuu de hrană, la efortul fizic, intelectual etc. În cadrul acestor adaptări, țesutul adipos are un rol deosebit, alături de ficat și musculatura scheletică.

Așa cum am arătat, cele două funcții majore ale acestui țesut sînt lipogeneza și lipoliza. Ele fac din țesutul adipos principalul rezervor energetic al corpului. Prin aceasta rezultă implicarea sa în homeostazia energetică. Detalii asupra variației activității metabolice adipocitare în funcție de alimentație, înfometare și efortul fizic sînt expuse în vol. I al lucrării noastre.

Deoarece lipogeneza și lipoliza intraadipocitară sînt de fapt căi metabolice „cheie" ale adaptării țesutului adipos în diferite circumstanțe, redăm în continuare unele aspecte ale relației „structură-funcție" din celula grasă (fig. I.28), (29):

Trigliceridele se găsesc dispuse în adipocit în două „pool"-uri funcționale:

— „pool"-ul gliceridic „de depozit", aproape inactiv și care este reprezentat de trigliceridele stocate;

— „pool"-ul gliceridic „activ", format din di- și trigliceride ce urmează a fi supuse acțiunii enzimelor lipolitice. Ele provin fie din „pool"-ul de depozit, fie sînt „proaspăt" sintetizate.

Scanned with OKEN Scanner

Transportul trigliceridelor în citoplasma adipocitară se face sub formă de liposomi. Aceştia au în compoziţia lor: trigliceride, digliceride, fosfolipide, AG.

Acizii graşi sînt dispuşi într-un singur „pool" format din (29):

— AG proveniţi din lipoproteinele plasmatice;

— AG sintetizaţi „de novo";

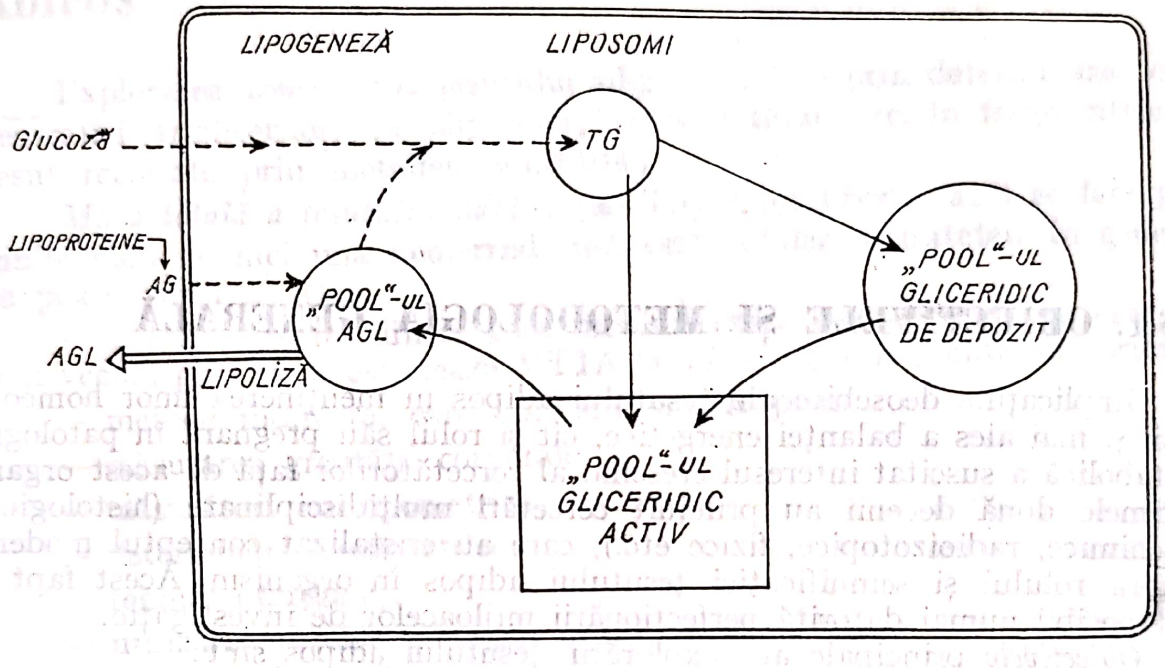


Fig. I.28. — Relaţia: „structură-funcţie" în cadrul lipogenezei şi lipolizei adipocitare.

— AG rezultaţi din hidroliza TG adipocitare;

— AGL plasmatici legaţi de albumină.

În cazul unei solicitări energetice, aportul enzimatic lipolitic „activat" sub acţiunea sistemului neurohormonal declanşează lipoliza din „pool"-ul gliceridic activ şi deci o producţie masivă de AGL, care vor fi utilizaţi în scop energogen, aşa cum s-a detaliat în vol. I.

Stările în care cheltuielile energetice sînt depăşite de aportul energetic induc activitatea unui alt aparat neurohormonal, care la rîndul lui declanşează lipogeneza şi depozitarea TG.

În felul acesta, apare ca foarte clar rolul deosebit al ţesutului adipos în menţinerea balanţei energetice. Pe de altă parte, rezultă că reglarea masei ţesutului adipos (depozitarea sau mobilizarea TG) este net dependentă de aportul sau solicitările energetice.

I.6. METODE DE EXPLORARE A ŢESUTULUI ADIPOS

I.6.1. OBIECTIVELE ŞI METODOLOGIA GENERALĂ

Implicaţiile deosebite ale ţesutului adipos în menţinerea unor homeostazii şi mai ales a balanţei energetice, cît şi rolul său pregnant în patologia metabolică a suscitat interesul crescînd al cercetătorilor faţă de acest organ. Ultimele două decenii au prilejuit cercetări multidisciplinare (histologice, biochimice, radioizotopice, fizice etc.), care au cristalizat conceptul modern asupra rolului şi semnificaţiei ţesutului adipos în organism. Acest fapt a fost posibil numai datorită perfecţionării mijloacelor de investigaţie.

Obiectivele principale ale explorării ţesutului adipos sînt:

— cuantificarea masei şi a compoziţiei sale;
— explorarea celularităţii;
— investigarea metabolismului adipocitar.

Metodologia de reglare este proteiformă. Ea variază de la simpla cîntărire a unui subiect pînă la laborioasa metodă de investigare a ţesutului adipos perfuzat sau a culturilor de celule sau ţesut în totalitate. În mod cu totul schematic, se poate vorbi de:

— explorarea „in vitro" a ţesutului adipos, care cuprinde:
  — analiza histologică;
  — investigarea celularităţii;
  — investigarea compoziţiei şi a unor linii metabolice;
— explorarea „in vivo" se referă la:
  — explorări radioizotopice (cu multiple aplicaţii);
  — investigarea unor linii metabolice (lipoliza).

Evaluarea acestor metode de investigare se face în funcţie de obiectivul propus (cercetare, investigare clinică etc.) şi mijloacele de care dispune clinicianul.

Prevalarea ţesutului adipos — condiţie esenţială pentru explorarea „in vitro" se poate efectua prin (114):

— puncţie-biopsie cu ajutorul acului Menghini, care permite o recoltare de aproximativ 50 mg ţesut adipos;

Scanned with OKEN Scanner

— biopsie pe cale chirurgicală, cînd se obţine un fragment ce nu trebuie să depăşească 1—2 g.

I.6.2. EXPLORAREA COMPOZIŢIEI ŞI A MASEI ŢESUTULUI ADIPOS

Explorarea *compoziţiei* ţesutului adipos, se face prin determinarea concentraţiei triglicerilor, fosfolipidelor, colesterolului etc. în fragmentele de ţesut recoltate prin metodele amintite.

Masa totală a ţesutului adipos (MTTA) („total body fat") se face prin multe metode, nici una neoferind însă certitudinea acurateţei. În general, se poate vorbi de (12):

— metode directe, dintre care metoda carcaselor pe cadavre este cea mai veche; prin ea se estimează MTTA la 17—18% din greutatea corpului;

— metode indirecte, care măsoară MTTA prin:

— măsurarea greutăţii corporale;

— măsurători antropometrice;

— determinări densimetrice;

— tehnica diluţiilor;

— utilizarea razelor Röntgen sau a ultrasunetelor.

Toate acestea vor fi detaliate în cap. II.1.3.

I.6.3. EXPLORAREA CELULARITĂŢII ŢESUTULUI ADIPOS. ADIPOCITOMETRIA

Explorarea celularităţii ţesutului adipos are drept obiectiv:

— estimarea numărului adipocitelor;

— determinarea dimensiunilor (diametrul şi mai ales volumul) adipocitelor;

— aprecieri cantitative şi calitative asupra celulelor grase nou-sintetizate.

A. EXPLORAREA NUMĂRULUI ŞI DIMENSIUNILOR ADIPOCITARE

În tabelul I.9, sînt redate sinoptic metodele utilizate în adipocitometrie. Numărul şi dimensiunile adipocitelor se apreciază prin metode directe sau indirecte (26). Alţi autori sistematizează metodologia în funcţie de tehnica propriu-zisă utilizată. Astfel, vom deosebi metode: electronice, densimetrice şi histologice (12, 14); noi vom descrie succint metodele adipocitometrice conform sistematizării lui Gurr şi Kirtland din 1978 (26).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I.9

Metodologia studiului celularității țesutului adipos (după datele lui Gurr și Kirtland, 26)

I. *Metode utilizate pentru estimarea numărului și dimensiunilor adipocitelor*

1. Metode bazate pe evaluarea conținutului în ADN
2. Metode bazate pe observarea directă a adipocitelor
   a) Cuantificarea masei totale a țesutului adipos (MTTA);
   b) Cuantificarea diametrului mediu adipocitar (DMA);
   — metoda adipocitelor izolate
   ● cu celule fixate cu tetraoxid de osmiu (Hirsch și Galian)
   ● fără fixarea celulelor (Rodbell);
   — metoda țesutului intact
   ● secțiuni în țesutul fixat în ceară (Lemonnier);
   ● secțiuni în țesutul înghețat (Sjöström, Björntorp);
   c) Calcularea volumului mediu adipocitar (VMA);
   d) Calcularea masei lipidice adipocitare (MLA) și a numărului total de adipocite.

II. *Metode pentru estimarea sintezei adipocitelor*

1. Încorporarea timidinei marcate în ADN
2. Tehnica culturilor de țesut adipos și de adipocite

a. METODE BAZATE PE CUANTIFICAREA ADN

Aceste metode se bazează pe faptul că ADN celular este constant. El poate fi apreciat colorimetric prin tehnica lui Burton (cit. de 26), după prealabila îndepărtare a ARN prin hidroliză alcalină urmată de precipitarea acidă a ADN. După cuantificarea ADN total/țesut, numărul de adipocite se apreciază prin:

$$N_A : \frac{\text{ADN total/țesut}}{\text{ADN/celulă}} \qquad (1)$$

unde N_A: numărul adipocitelor.

Această metodă este destul de imprecisă deoarece este greu de diferențiat un adipocit de o celulă non-adipocitară din țesutul adipos.

b. METODE BAZATE PE OBSERVAȚIA DIRECTĂ A ADIPOCITELOR

Unul din principiile acestei metode este acela că prin determinarea masei totale a țesutului adipos (MTTA), utilizînd metodele amintite și a masei lipidice adipocitare (MLA), numărul adipocitar (N_A) este:

$$N_A = \frac{\text{MTTA}}{\text{MLA}} \qquad (2)$$

Acuratețea acestei măsurători depinde de:
— precizia determinării MTTA;
— fidelitatea cu care eșantionul țesutului adipos recoltat este reprezentativ pentru întregul corp.

Scanned with OKEN Scanner

În scopul determinării MLA se va măsura:
— diametrul adipocitar;
— volumul adipocitar.

b.1. MĂSURAREA DIAMETRULUI MEDIU ADIPOCITAR (DMA)

Măsurarea diametrului adipocitar nu este un act facil deoarece orice fragment de țesut adipos conține celule grase de dimensiuni variate. Calcularea mediei dimensiunilor apare ca un gest obligatoriu. Ea se face de regulă atît prin multiple numărători pe același eșantion, cît și prin cuantificări în regiuni topografice distincte: abdominală, gluteală etc. După măsurarea diametrului adipocitar, se va calcula volumul și masa celulelor grase.

Diametrul adipocitar se măsoară prin metoda adipocitelor izolate (cu celule fixate și nefixate) și metoda țesutului adipos intact.

Metode bazate pe observarea adipocitelor izolate

Cu celule fixate

Este una din metodele cu cea mai largă utilizare. A fost preconizată de Hirsch și Gallian (115) și îmbunătățită apoi de mulți alți cercetători.

Principalele etape ale metodei sînt următoarele:
— fixarea țesutului adipos în soluție izoosmolară de tetraoxid de osmiu timp de 24—72 ore;
— izolarea adipocitelor fixate prin filtrarea lor printr-o mește de nylon;
— spălarea și apoi filtrarea în repetiție a adipocitelor prin filtre de nylon, după care
— celulele din suspensie se cuantifică printr-un numărător automat;
— concomitent se determină și rația lipidică pe eșantion;
— dispunînd de acești parametri se calculează mărimea adipocitului exprimată în μg lipide/celulă după formula:

$$\mu g/\text{lipide/celulă} = G \times \frac{L}{NA} \qquad (3)$$

unde: G = greutatea eșantionului proaspăt
L = lipidele eșantionului proaspăt
NA = numărul adipocitelor din eșantion

Avantajele metodei sînt (26):
— numărătoarea adipocitelor este automată, deci obiectivă;
— nu este necesar nici un factor de corecție;
— se măsoară direct lipidele/celulă, ceea ce reduce eroarea introdusă în calcularea masei celulare prin măsurarea diametrelor;
— furnizează informații asupra distribuției dimensiunilor adipocitare.

Metoda are următoarele dezavantaje (26):
— tetraoxidul de osmiu este toxic și costisitor;
— procedeele necesită un timp îndelungat;

— celulele cu diametrul sub 25 μm sînt pierdute din suspensie prin filtrele de nylon;

— unele adipocite prezintă fenomenul „swelling" în prezența tetraoxidului de osmiu, ceea ce face dificilă aprecierea dimensiunilor lor;

— nu ne furnizează nici o informație despre dispoziția adipocitelor „in situ".

Cu celule nefixate

Metoda a fost preconizată de Rodbell în 1964 (116) și se bazează pe observarea directă a adipocitelor cu ajutorul microscopului după dispersia țesutului adipos cu colagenază. Unii autori au îmbunătățit metoda prin colorarea cu albastru de metilen sau alți coloranți (26). Celulele izolate pot fi fotografiate, iar diametrul lor apreciat pe fotografie.

Avantajele metodei sînt:

— diametrul poate fi apreciat corect și rapid, deoarece celulele sînt rotunde și bine izolate;

— nu este necesar nici un factor de corecție.

Metoda are următoarele dezavantaje:

— tratamentul cu colagenază poate distruge celulele mari, care sînt mai fragile;

— vizualizarea microscopică este dificilă;

— nu ne oferă date asupra dispoziției adipocitelor „in situ".

Metode bazate pe observarea țesutului intact

Metoda secțiunilor în țesutul fixat în ceară

Metoda a fost preconizată și realizată de Bjurulf (117), Lemonnier (118) și Ashwell și colab. (119). Ea se bazează pe fixarea țesutului adipos în ceară, după o prealabilă dehidratare. Se pot utiliza și diferite metode de colorare prin care se diferențiază membrana adipocitară de alte tipuri de celule. Adipocitele se pot măsura direct prin microscop, din fotografie sau din imaginea proiectată din microscop.

Avantajele metodei sînt:

— costul redus;

— rapiditatea;

— se apreciază morfologia și distribuția celulelor în țesutul intact.

Metoda are ca dezavantaj că necesită un factor de corecție.

Metoda secțiunilor în țesutul congelat

Metoda a fost descrisă de Sjöström, Björntorp și Vrana în 1971 (120) și se bazează pe înghețarea țesutului adipos, după o prealabilă fixare în formaldehidă. Cu un microtom special, se obțin secțiuni cu o grosime de 20 μm din partea centrală a țesutului. Secțiunile sînt apoi fixate în soluție Ringer și în cele din urmă, cu un micrometru special, se măsoară diametrul a 100 adipocite.

Scanned with OKEN Scanner

Avantajele metodei sînt:
— costul redus;
— furnizează rezultate rapide;
— se observă dispoziția celulelor în țesutul intact;
— nu necesită factor de corecție.
Metoda are următoarele dezavantaje:
— numărătoarea la microscop este obositoare;
— secțiunile celulelor nu sînt sferice, ceea ce ar putea constitui un factor de eroare.
Se pare că aceasta este metoda de elecție în adipocitometrie.

b.2. CALCULAREA VOLUMULUI MEDIU ADIPOCITAR (VMA)

Se poate face prin (26):
— Calcularea prin computer a volumului fiecărei celule grase, apoi a mediei volumului și în sfîrșit a curbei distribuției volumului.
— Calcularea volumului mediu adipocitar (VMA) cu ajutorul formulei:

$$VMA = \frac{(35^2 DMA + DMA^3)}{6} \qquad (4)$$

unde: DMA = diametrul mediu adipocitar.

b.3. CALCULAREA MASEI LIPIDICE ADIPOCITARE (MLA)

Pentru a calcula formula (2), este necesar, așa cum am amintit, să se determine masa lipidică adipocitară (MLA). Aceasta se obține prin transformarea volumului mediu adipocitar. Deci:

$$VMA \rightarrow MLA \qquad (5)$$

Principiul acestei metode de estimare se bazează pe două fapte:
— volumul citoplasmatic adipocitar este minim, datorită picăturilor trigliceridice care reprezintă aproape în totalitate masa celulei;
— densitatea trigliceridelor este de 0,015.
Goldrick (cit. de 26) estimează astfel MLA:
— în adipocitele ce conțin 0,01 μg lipide/celulă cu un diametru de aproximativ 30 μm, trigliceridele ocupă 92% din volumul celulei;
— creșterea conținutului lipidic la 0,44 μg lipide/celulă și un diametru de 90 μm duce la ocuparea de către trigliceride a unui volum de 99%.
Se deduce astfel că la adipocitele mari volumul estimează mai bine conținutul lipidic intracelular. În felul acesta, în țesutul adipos aflat încă în dezvoltare avînd deci adipocite mici — există tendința de subestimare a masei lipidice celulare.

b.4. CALCULAREA NUMĂRULUI ADIPOCITELOR

Etapa finală pentru calculul numărului adipocitar este divizarea MTTA/MLA.

Scanned with OKEN Scanner

B. EXPLORAREA ÎNMULȚIRII ȘI DEZVOLTĂRII ADIPOCITELOR

Explorarea înmulțirii și dezvoltării adipocitelor este importantă deoarece este necesar să se diferențieze o hipercelularitate produsă de apariția a noi celule sau drept consecință a umplerii unor adipocite tinere (26).

Pentru realizarea acestui deziderat, se utilizează metode „in vivo" și „in vitro".

a. METODA „IN VIVO"

Metoda „in vivo" se bazează pe încorporarea timidinei marcate (H^3) în ADN celular. Preconizată de Shackney în 1973 (121), metoda furnizează date asupra populației adipocitare mature și/sau tinere (26).

b. METODA „IN VITRO"

Explorarea „in vitro" a înmulțirii și dezvoltării celulelor se efectuează cu ajutorul culturilor de celule și/sau de țesut adipos (26). Cultura presupune studiul celulelor, țesuturilor sau organelor care se mențin „in vitro" mai mult de 24 ore (26). Se deosebesc două tipuri de culturi:

— culturi de celule, în cazul nostru de adipocite, în care celulele grase sînt menținute „in vitro" mai mult de 24 ore, dar fără a se organiza în țesut adipos (122—126);

— culturi de țesut adipos — în care fragmentele de țesut sînt menținute „in vitro" mai mult de 24 ore, păstrîndu-și astfel arhitectura originală (126).

Cu ajutorul acestor metode se demonstrează:
— distribuția adipocitelor;
— rata maturației și
— rata înmulțirii adipocitelor.

Recent, Van și Roncari (171) au preconizat o nouă metodă de investigare a țesutului adipos, numită „culturi propagante de celule". Aceasta permite evidențierea preadipocitelor al căror conținut în trigliceride este mai mic de 0,01 μg/celulă. Totodată, se poate cuantifica rata replicării și diferențierii preadipocitelor în adipocite sau dediferențierea adipocitelor în preadipocite.

I.6.4. EXPLORAREA METABOLISMULUI ȚESUTULUI ADIPOS

Investigarea calitativă și mai ales cantitativă a principalelor linii metabolice din țesutul adipos este de o importanță ce nu mai necesită a fi subliniată. Metodele de studiu sînt numeroase. Inițial, au fost aplicate la animale, ulterior s-a constatat că de fapt sînt diferențe mari, îndeosebi cantitative, între căile metabolice de la acestea și om.

De regulă, metodologia de investigație diferă „in vivo" și „in vitro", ambele beneficiind de aportul substanțial pe care îl aduc substanțele marcate.

Scanned with OKEN Scanner

A. EXPLORAREA „ IN VITRO"

Explorarea „in vitro" se bazează pe:
— metoda adipocitului izolat;
— metoda culturilor adipocitare;
— metoda culturilor de țesut adipos.

Acestea permit investigarea tuturor liniilor metabolice și a aparatului lor enzimatic. De o importanță aparte se bucură culturile de țesut adipos care, așa cum am arătat, permit felurite manipulări ale compoziției mediilor de incubație, ceea ce mimează perfect condițiile similare din patologia umană. Totodată, ele facilitează înțelegerea diferitelor aspecte reglatorii, în special hormonale.

B. EXPLORAREA „ IN VIVO"

Cea mai importantă cale metabolică a țesutului adipos studiată „in vivo" este lipoliza. Acesteia i se adaugă:
— testul intravenos al toleranței la lipide (vol. I);
— explorarea lipolizei plasmatice postheparinice ca martor al activității LPL adipocitare (vol. I);
— determinarea fluxului sanguin în țesutul adipos cu ajutorul xenonului[133] injectat local (127).

La animale, se mai utilizează metoda țesutului adipos perfuzat „in vivo" (128).

Vom expune succint metodele de explorare a lipolizei după încărcarea orală sau intravenoasă cu glucoză.

a. EXPLORAREA LIPOLIZEI DUPĂ ÎNCĂRCAREA ORALĂ CU GLUCOZĂ (TTGO)

Aspecte teoretice

În anul 1956, Dole (129), Gordon și Cherkes (130) și Laurell (131) comunică, independent, variația reciprocă a concentrației AGL în sînge și glicemiei după încărcare orală sau intravenoasă cu glucoză (132). De atunci, numeroase studii s-au adăugat celor inițiale, completîndu-le și adîncindu-le conținutul. Pentru înțelegerea lor, vom expune sintetic unele date sumare referitoare la homeostazia AGL-emiei (29, 132, 133):

— nivelul AGL-emiei este rezultatul echilibrului dintre producția lor adipocitară în cadrul lipolizei TG și captarea lor de către ficat și mușchi. *Turnover*-ul AGL este foarte rapid — aproximativ 2—3′;

— factorul reglator esențial al AGL-emiei este lipoliza, care decide concentrația AGL în plasmă, aceasta la rîndul ei influențînd penetrația AGL în organele care îi solicită în scop energogen;

— între AGL și glucoză, este o competiție de utilizare de către musculatura cardiacă și scheletică (134) (ciclul AGL-glucoză; detalii — vol. I).

Scanned with OKEN Scanner

Principiul metodei

După o încărcare orală cu glucoză, se stimulează secreția de insulină care scade nivelul AGL-emiei. Urmărirea dinamică a curbei AGL ne furnizează date asupra acestui proces reglator la nivelul țesutului adipos (în primele trei ore), urmat de reintrarea în joc a mecanismelor lipolitice (orele 4—5).

Tehnică (132, 133)

Subiectul se pregătește ca pentru testul toleranței la glucoză (135). Se administrează pe cale orală 100 g glucoză dizolvată în 250 ml apă. Recoltările de sînge pentru dozarea glicemiei, AGL-emiei, eventual a insulinemiei se fac la 15′; 30′; 60′; 90′; 120′; 180′; 240′; 300′.

Interpretarea unei curbe normale (132, 133)

Aspectul unei curbe normale a AGL-emiei este redat în figura I. 29, iar valorile absolute în cazul unui studiu propriu (133) în tabelul I.10. Parametrii de apreciere sînt următorii:

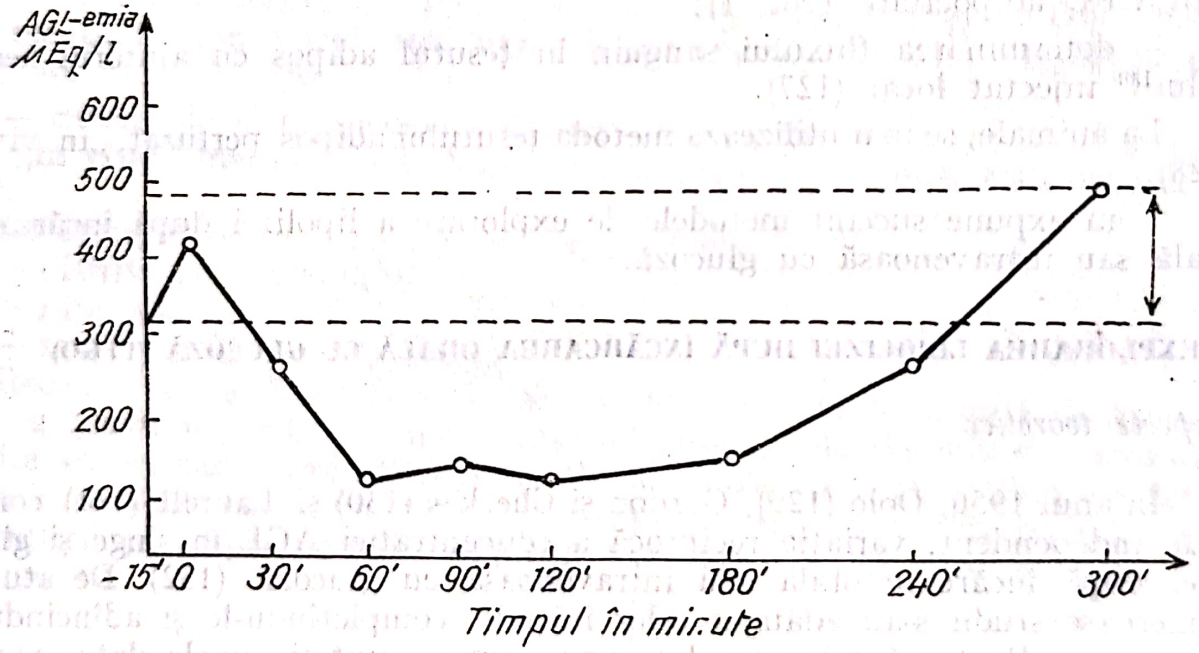


Fig. I.29. — Curba variației AGL-emiei după încărcarea orală cu glucoză (100 mg) (după Hâncu, 133).

— AGL-emia bazală (T—15) (305 ± 21 μEq/l) nu este un criteriu fidel de diagnostic deoarece, așa cum am arătat, ea variază foarte mult în funcție de diferiți factori;

— în momentul administrării glucozei (T_0) se constată o creștere a AGL-emiei (413 ± 22 μEq/l), care este produsă de hiperlipoliza declanșată de catecolaminele secretate în cadrul ecuației primei recoltări;

— urmează o scădere brutală a AGL-emiei, care începe la 30'. Se accentuează la o oră și se menține la un nivel aproximativ de 200 μEq/l pînă la ora a treia (T_{180}). Această scădere este consecința secreției de insulină;

— începînd cu ora a treia, apare o reascensiune a curbei, care atinge vîrful la ora a 5-a, cînd se depășește valoarea bazală cu aproximativ 30%, chiar în absența hipoglicemiei. Creșterea concentrației AGL se datorește intrării treptate în joc a hormonilor lipolitici: catecolamine, STH.

Tabelul I.10

Valorile absolute ale AGL-emiei după încărcarea orală cu glucoză (100 mg), la subiecți aparent sănătoși (după Hâncu, 133)

Timpii de recoltare (')	AGL-emia $\mu\varepsilon_q/l$
— 15	305±21,7
0	414±22,14
30	276±30,8
60	127±18,4
90	133±22,4
120	121±16,6
180	145±21,2
240	263±22,2
300	463±7,31

Interpretarea variației AGL-emiei corelativ cu glicemia în timpul TTGO-5 h trebuie făcută în contextul balanței energetice a organismului, care în ciuda aportului discontinuu de hrană asigură o perfectă homeostazie energetică. TTGO-5 h ne oferă prilejul de a aprecia efectul concret al „jocului" dintre sistemele lipolitice și cele antilipolitice, bineînțeles și în raport cu producția hepatică de glucoză. Prin prisma lor, curbele glicemiei și AGL-emiei se explică astfel (132, 133):

— momentul 0 se caracterizează prin bilanț energetic negativ, iar cheltuiala energetică de bază se face prin solicitarea AG din depozite sub formă de AGL;

— momentul 0—2 ore: aportul de glucoză face ca bilanțul energetic să devină pozitiv; secreția de insulină crește iar STH scade, concomitent cu scăderea AGL-emiei;

— momentul 2—5 ore (revenirea la starea de foame), în care datorită scăderii glicemiei și a insulinemiei intră în joc mecanismele energogene non glucidice adică AGL, a căror concentrație crește.

Din cele expuse pînă acum, rezultă că studiul variației AGL-emiei în cursul TTGO-5 ore prezintă următoarele avantaje:

— se execută pe cale orală, ceea ce mimează condițiile realizate de un prînz obișnuit;

— prelungirea probei timp de 5 ore permite aprecierea intrării în funcțiune a factorilor lipolitici ca ripostă la acțiunea factorilor antilipolitici.

Scanned with OKEN Scanner

b. EXPLORAREA LIPOLIZEI ÎN TIMPUL TESTULUI TOLERANȚEI LA GLUCIDE PE CALE INTRAVENOASĂ

Explorarea lipolizei în timpul TTG i.v. este mult mai rar întrebuințată deoarece nu s-a convenit încă asupra modalității de exprimare a rezultatelor.

Proba se execută astfel (135—137):

— Subiectul este pregătit ca și pentru TTGO.

Se injectează rapid intravenos glucoză, în cantitate de 0,33 g/kilocorp.

Se recoltează sînge venos la: 0; 4′; 10′; 30′; 40′; 50′; 60′; 90′; 120′.

Se dozează glicemia, AGL-emia și eventual insulinemia.

Interpretare. După încărcarea i.v. cu glucoză, se produce o scădere impresionantă și promptă a AGL-emiei, începînd cu primele minute și culminînd cu minutele 40—60 (fig. I.30). După aceasta, curba AGL-emiei urcă, atingînd la două ore nivelul inițial (136—138). Acesta este aspectul furnizat de

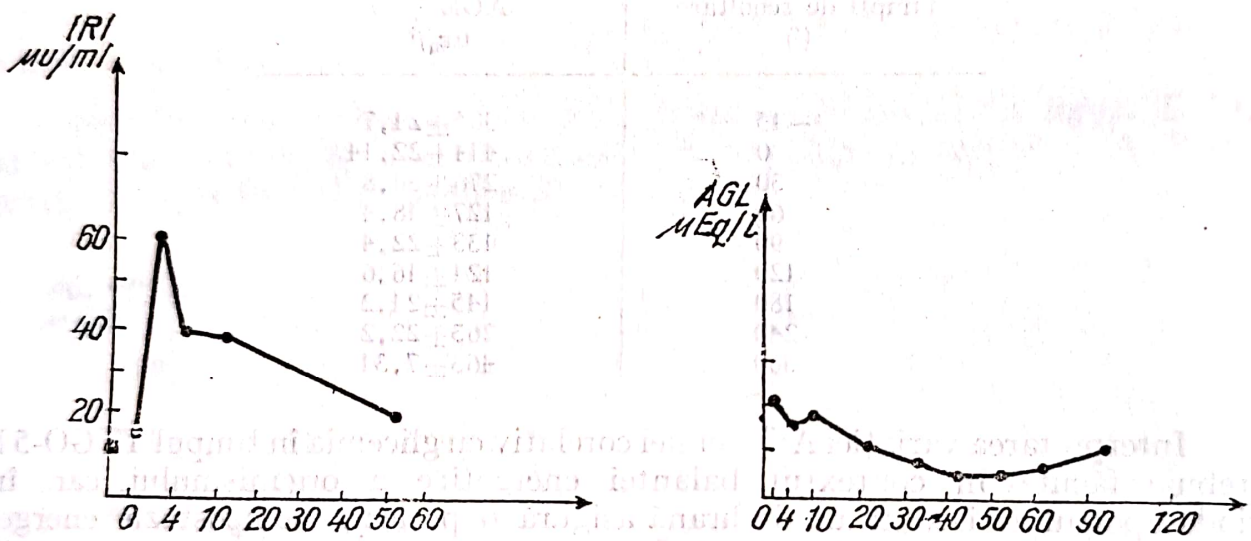


Fig. I.30. — Curba variației AGL-emiei după injectarea intravenoasă de glucoză în cantitate de 0,33 g/kg corp; exprimarea rezultatelor se face în valori absolute (μEq/l).

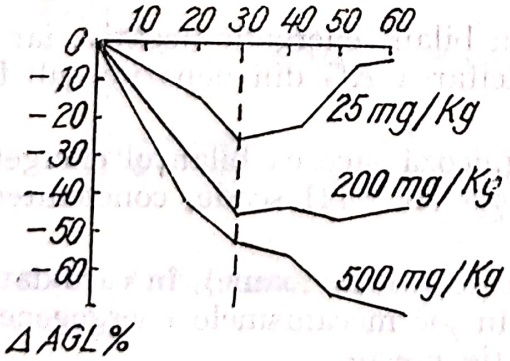


Fig I.31.— Curbele variației AGL-emiei după injectarea intravenoasă de glucoză în cantitate de: 25, 200 și 500 mg/kg corp; exprimarea rezultatelor se face în Δ AGL% față de valorile bazale (după Balasse, 135).

curba variației AGL-emiei pe baza valorilor absolute. Ea este utilă în aprecierea globală a eficienței sistemelor lipolitice și antilipolitice (135—137).

Un alt mod de a reda rezultatele este prin exprimarea procentuală sau ΔAGL% față de AGL-emia bazală. În fig. I.31 sînt redate curbele AGL-emiei obținute prin injectarea a diferite cantități de glucoză la subiecți normali.

Scanned with OKEN Scanner

I.7. MODIFICĂRI MORFOFUNCȚIONALE ALE ȚESUTULUI ADIPOS

I.7.1. IMPORTANȚA PROBLEMEI

Așa cum am amintit, țesutul adipos este un organ cu o complexă activitate metabolică, ceea ce îl face să se „implice" sau să „reacționeze" în diferite circumstanțe fiziologice sau patologice. Exemplele clasice sînt oferite de modificările sale pe plan celular și biochimic în cazul patoalimentației excedentare și/sau deficitare (foamea). Acestea au fost detaliate în volumul I al lucrării noastre, dar vor fi reluate în cadrul capitolului II (Obezitatea).

În patologia metabolică, „reacționarea" sau „implicarea" țesutului adipos este clar demonstrată. Așa este cazul diabetului zaharat și al hiperlipoproteinemiilor. Deoarece acestea sînt frecvent asociate cu obezitatea, vor fi analizate în cadrul capitolului respectiv.

În sfîrșit, am considerat utilă prezentarea principalelor modificări morfopatologice ale țesutului adipos. Sistematizarea lor este foarte dificilă. Considerăm, că, în funcție de tipul histolezional, modificările țesutului adipos pot fi grupate astfel:

A. *Atrofiile sau lipodistrofiile*

a — congenitale
b — cîștigate
Ambele forme fiind — generalizate sau
— parțiale

B. *Hipertrofii și/sau hiperplazii*

a — generalizate: obezitatea comună generalizată
— hipertrofică
— hiperplazică
— mixtă
b — localizată: forme particulare de obezitate
— paralipodistrofiile
— lipomatozele
c — tumori
— liposarcomul mixoid
— liposarcomul pleomorfic
— hibernomul.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece modificările incluse la punctul B sînt cuprinse de majoritatea autorilor sub numele de obezitate (generalizată sau particulară), vor fi analizate în cadrul capitolului II.

În continuare, vom expune problematica lipodostrofiilor și a neoplaziilor țesutului adipos.

I.7 2. LIPODISTROFIILE

Lipodistrofiile se caracterizează prin absența totală sau parțială a țesutului adipos din corp, anomalia care este congenitală sau cîștigată. De regulă acestea se însoțesc de perturbări metabolice cum sînt: hiperglicemia, hipertrigliceridemia și rezistența insulinică (143).

A. LIPODISTROFIA GENERALIZATĂ

Lipodistrofia [1] generalizată se caracterizează prin absența totală a țesutului adipos. Boala se mai numește *diabet lipoatrofic* și are două forme:

— *forma congenitală*, descrisă pentru prima dată în 1954 de Berardinelli și ulterior de Seip în 1959, motiv pentru care este definită „sindrom Seip-Berardinelli" (157);

— *forma cîștigată* a fost raportată inițial de Ziegler în 1928, apoi de Hansen și McQuarrie în 1941, dar Lawrence este acela care în 1946 o descrie în amănunțime așa încît a fost denumită „sindrom Lawrence" (146, 147, 148—161).

Boala este rară, pînă în 1970 fiind comunicate 63 de cazuri, din Norvegia, Spania, Suedia, S.U.A., Japonia și țara noastră (161).

a. TABLOUL CLINIC

Forma cîștigată se caracterizează prin (144—161):
— absența țesutului adipos, fapt constatat macroscopic;
— hepatosplenomegalie;
— sindrom nefrotic, cu hipertensiune moderată;
— *acanthosis nigricans*;
Forma congenitală se manifestă prin (147):
— debut la naștere sau în primele luni de viață;
— hepatosplenomegalie;
— sindrom nefrotic;
— *acanthosis nigricans*
— hipertrofia glandelor genitale;
— creșterea și maturizarea precoce a oaselor;
— abdomen mărit de volum;
— hipertrofia organelor limfoide;
— hipertireoză;
— întîrziere mentală;
— modul de transmitere: autosomal recesiv.

[1] Termenul este sinonim cu cel de lipoatrofie.

În mod cert, elementul diagnostic cardinal și patognomonic este lipoatrofia macroscopică generalizată.

Microscopic, se evidențiază țesut adipos, dar adipocitele nu conțin depozite trigliceridice (143). Aspectul bolnavului este sugestiv datorită faptului că, prin lipoatrofie, țesutul muscular apare hipertrofiat, iar sistemul venos superficial este foarte vizibil. Faciesul este de asemenea caracteristic: bula lui Bichat este aproape dispărută, cavitatea orbitară și ochii par măriți de volum, conferind bolnavului caracterul de „îmbătrînit". Fesele sînt foarte mult reduse de volum (146).

Contrastînd cu lipoatrofia generalizată — ne apare infiltrarea lipidică a ficatului, splinei și ganglionilor. Întregul sistem reticuloendotelial este infiltrat cu celule spumoase (143).

Fenomenul are implicații deosebite, deoarece la majoritatea bolnavilor apare treptat tabloul clinic al cirozei hepatice cu decompensare vasculară (hipertensiune portală), aceasta fiind dealtfel și cauza cea mai frecventă a decesului. Infiltrația lipidică a ficatului este de un dinamism impresionant. Astfel, după două zile de foame, hepatomegalia se reduce apreciabil, concomitent cu scăderea concentrației trigliceridelor. La cazul comunicat de Arky (145) și care a decedat cu fenomene de insuficiență hepatică, conținutul în lipide al ficatului a fost minim.

Complicațiile micro- și macroangiopatice ale diabetului sînt prezente cu o frecvență deosebită: retinopatia, neuropatia, nefropatia; macroangiopatia cardiacă, cerebrală și periferică apar precoce și modifică tabloul clinic, dar rareori constituie cauză de deces (145).

b. MODIFICĂRI METABOLICE

În lipodistrofiile generalizate, s-au descris trei tipuri de modificări metabolice majore (143, 144):

— rezistența insulinică;
— hipertrigliceridemia;
— starea hipermetabolică.

b.1. REZISTENȚA INSULINICĂ

Creșterea rezistenței la insulină este impresionantă: ea se datorește scăderii afinității pentru hormon a receptorilor, anomalie demonstrată pe monocite provenite de la bolnavi cu lipodistrofie (143). În mod surprinzător, se pare că numărul receptorilor insulinici este normal (Gorven, cit. de 144).

Datorită insulinorezistenței, apare hiperglicemia și glicozuria (diabetul lipoatrofic) pentru corectarea cărora sînt necesare cantități impresionante de insulină (5 000—15 000 U.I.0/24 ore).

Chiar în prezența unei hiperglicemii severe, nu apare niciodată cetoacidoza, ceea ce sugerează că hiperinsulinismul persistent este totuși eficient în inhibarea cetogenezei (144).

Scanned with OKEN Scanner

b.2. HIPERTRIGLICERIDEMIA ȘI HIPER-AGL-EMIA

Hipertrigliceridemia este severă, cu valori bazale în jurul cifrei de 1 000 mg/100 ml. Ea se produce consecutiv creșterii VLDL și a chilomicronilor, realizînd hiperlipoproteinemia de tip V. Prin dietă hipolipidică, se produce convertirea în tipul IV. Deși există hiperinsulinism, datorită lipoatrofiei — activitatea lipoproteinlipazică este foarte redusă. Totuși, se pare că hiperinsulinismul induce creșterea sintezei și secreției de VLDL, la aceasta contribuind și hiper-AGL-emia (145).

Datorită rezistenței la insulină, hiper-AGL-emia este constantă. Eventual, contribuie la aceasta și hiperglucagonemia (144).

b.3. STAREA HIPERMETABOLICĂ

Starea hipermetabolică este impresionantă și se caracterizează prin (143, 144):

— creșterea metabolismului bazal;

— dublarea cheltuielilor energetice după fiecare ingestie alimentară;

— menținerea constantă a greutății corporale sau chiar diminuarea ei, deși ingestia calorică este foarte crescută (consum de lux „luxusconsumption").

Cauza stării hipermetabolice nu se cunoaște. Funcția tiroidiană este normală. La un bolnav s-a practicat tiroidectomia, urmată de instalarea hipotiroidismului, fără a se afecta însă semnificativ rata metabolică (143). S-a demonstrat astfel, indirect, că nu hipertiroidismul este implicat în producerea ei. Căutîndu-se o cauză „musculară" s-au practic biopsii la acest nivel, fără a se putea evidenția anomalii histologice (144).

b.4. ALTE MODIFICĂRI (144)

— Glucagonemia este crescută.

— Hormonul somatotrop se comportă normal atît bazal, cît și în timpul somnului, arginina nu îi stimulează secreția. În lipoatrofia generalizată congenitală, se evidențiază modificări similare: valori bazale normale și lipsă de răspuns la hipoglicemia insulinică, arginină sau vasopresină (159). Se presupune formarea unui STH anormal (159).

— Hormonul leuteinizant (LH), foliculostimulant (FSH) și cortizolul au valori bazale normale, la fel ca și variația lor în 24 ore (inclusiv în somn).

— Piruvatul și lactatul sînt crescute, dar se reduc după tratament cu insulină.

— Alanina, serina, glicina, alfa-aminobutiratul, valina, leucina, izoleucina, sînt crescute.

— Tratamentul cu insulină scade nivelul aminoacizilor ramificați atît în starea de foame, cît și în cea postabsorbtivă.

c. MODIFICĂRI MORFOPATOLOGICE

Cele mai caracteristice modificări morfopatologice în lipoatrofia generalizată sînt (145):

— absența aproape totală a țesutului adipos subcutanat, mezenteric, retroperitoneal, în hilul renal și epicard;

Scanned with OKEN Scanner

— ateroscleroză generalizată;
— glomeruloscleroza intercapilară, nodulară și difuză;
— infiltrație lipidică hepatică precoce și apoi transformarea treptată spre tabloul histopatologic al cirozei portale;
— splenomegalie, cu fibroză splenică și varice esofagiene;
— infiltrat lipidic în glandele suprarenale.

d. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza elementelor descrise anterior: lipoatrofie + hepatosplenomegalie + hiperpigmentație + rezistență insulinică + hiperglicemie fără cetoacidoză.

Uneori, pentru aprecierea prezenței sau absenței țesutului adipos este necesar examenul radiologic.

Diagnosticul diferențial este deseori dificil, deoarece (146);
— formele „parțiale" se pot transforma în forme generalizate;
— unele forme „parțiale" prezintă simptome și semne de lipodistrofie.

În practică, diagnosticul diferențial se va face cu:

Leprehaunismul, care apare la nou-născut. Bolnavul are un aspect asemănător unui spiriduș din mitologia irlandeză (161), caracterizîndu-se prin (146):
— hipotrofie staturoponderală considerabilă;
— emacierea feței, toracelui și membrelor, contrastînd cu creșterea în volum a abdomenului;
— hipertricoză;
— anorexie rebelă;
— nefropatie;
— accidente hipoglicemice datorită hiperinsulinismului.

Lipsesc deci: diabetul, hepatomegalia, hiperpigmentarea, hiperlipoproteinemia, hiperfagia și augmentarea creșterii, ceea ce facilitează diferențierea de lipodistrofia generalizată congenitală.

Cașexia diencefalică apare la copii cu vîrste între 6—23 luni, caracterizîndu-se prin (146):
— slăbire progresivă și impresionantă, cu reducerea masivă a țesutului adipos, dar cu respectarea bulei Bichat;
— nistagmus;
— hipoglicemie importantă;
— hiper- sau hipoinsulinism;
— hiper-AGL-emie, dar cu spațiu lipidic normal;
— tumoare hipotalamică, evidențiată prin encefalografie gazoasă.

Sindromul II Cornelia de Lange apare la copii și este definit prin:
— hipertrofie musculară;
— reducerea țesutului adipos;
— tulburări motorii extrapiramidale;
— deficit mental.

Scanned with OKEN Scanner

e. ETIOPATOGENIE

În descrierea sa inițială din 1946, Lawrence (cit. de 146) afirmă că diabetul lipoatrofic este „un sindrom fascinant, obscur și rar". Astăzi, aceste caracteristici rămîn valabile.

Lipodistrofia congenitală generalizată se transmite autosomal recesiv. Forma cîștigată apare legată de anumite boli sau circumstanțe, cum sînt: sarcina, hiper- sau hipotiroidismul, mononucleoza infecțioasă, tusea convulsivă, rujeola, varicela (143).

Deși există numeroase teorii patogenetice, pînă azi nimic nu a putut fi demonstrat cu claritate. Arky (145) elaborează următorul concept:

— factori congenitali sau cîștigați produc o disfuncție hipotalamică
↓
— se eliberează în exces un polipeptid — probabil derivat de homocisteină
↓
— acest polipeptid are acțiune antiinsulinică, lipolitică, accelerează creșterea, aterogeneza și infiltrația lipidică a ficatului.

Polipeptidul a fost izolat în urina bolnavilor cu lipodistrofie generalizată în 1969 (Louis, cit. de 145), dar efectele sale sînt postulate de Arky în 1975 (145). Există argumente pentru susținerea fiecărei afirmații menționate (145, 161).

Acest mod de a integra patogeneza lipodistrofiei generalizate explică:
— tulburările de secreție ale STH (159);
— modificările ventriculului III, demonstrate prin pneumoencefalografie (Seip, cit. de 161);
— tulburările neurologice;
— rezistența insulinică;
— lipoatrofia;
— ateroscleroza precoce și generalizată.

Dacă acceptăm această postulare, înseamnă că leziunea inițială nu este lipoatrofia, așa cum au susținut majoritatea autorilor. În acest sens, trebuie interpretat și rezultatul experienței de autografă tegumentară (146). Astfel, la un bolnav cu lipoatrofie parțială a fost transplantat un lambou tegumentar din regiunea lipoatrofică într-o regiune normală. Transplantul s-a comportat în continuare asemănător țesutului normal și nu similar cu țesutul de unde provenea.

Detaliind secvențele menționate, ar fi posibil ca din punct de vedere metabolic faptele să se prezinte astfel:

— hipersecreția peptidului antiinsulinic (homocisteinic?)
↓
— rezistență insulinică:
  — scăderea utilizării glucozei și deficit de glicogen
  — scăderea sintezei acizilor grași și TG
  — hiperlipoliză
— cetogeneză normală
— aterogeneză

f. TRATAMENT

Tratamentul lipodistrofiei generalizate este descurajant deoarece nu dispunem de nici o metodă pentru corectarea anomaliei țesutului lipidic.

Diabetul poate fi echilbrat cu doze foarte mari de insulină. Uneori, asocierea insulină + cortizol este mai eficientă, reducîndu-se astfel și cantitatea de insulină (161). Spectrul lipoproteinic se ameliorează de asemenea în parte în urma insulinoterapiei și a dietei.

Corbin și colab. (cit. de 144) comunică rezultate spectaculare prin utilizarea unui agent narcoleptic: Pimozid [t(t(4,4 bis (p-fluorofenil) butil(-4-piperidil)2-benzimidazolimină]. Administrat în doză de 2 mg de patru ori pe zi, se pare că acest medicament inhibă tocmai secreția polipeptidului hipotalamic antiinsulinic. Rossini și colab. (144), folosind Pimozidul timp de 2 săptămîni, nu constată decît ameliorări metabolice minore. Este posibilă existența unei variabilități individuale a răspunsului la medicament sau durata terapiei trebuie prelungită (144).

În mod firesc, se tratează complicațiile cirozei și ale angiopatiei.

B. LIPODISTROFIA PARȚIALĂ

Prima relatare a existenței lipodistrofiei parțiale este cea referitoare la Amenofis al IV-lea, faraonul care s-a căsătorit cu Nefertiti. Sculptura îl reproduce sub forma unui bărbat cu fața, nasul și toracele extrem de subțiri, comparativ cu restul corpului (Senior și Gellis, cit. de 161).

Se descriu două forme de lipodistrofie parțială: cîștigată și transmisă dominant (143). Relația dintre lipodistrofiile parțiale și cele generalizate este deosebit de interesantă. Astfel se știe că:

— lipodistrofia parțială se poate transforma în forma generalizată.

— în familia bolnavului cu lipodistrofie generalizată, sînt membri la care se evidențiază forme parțiale (146).

a. LIPODISTROFIA PARȚIALĂ CÎȘTIGATĂ

Această formă de lipodistrofie are cea mai frecventă distribuție. Femeile sînt mai des afectate (143). Se pare că circumstanțele etiologice descrise în cazul formei generalizate cîștigate sînt valabile și aici.

Aspectul bolnavilor cu lipodistrofie parțială cîștigată este destul de caracteristic (143):

— lipoatrofia este localizată preferențial la extremitatea superioară a corpului, cu respectarea membrelor inferioare;

— hepatomegalia și modificările tegumentare sînt absente;

— proteinuria, cu sau fără sindrom nefrotic, este foarte frecventă, alături de fracțiunea C_3 a complementului care este scăzută. Reichel (163) și Colombi (164) demonstrează, în aceste cazuri, existența glomerulonefritei proliferante;

— rareori, se semnalează prezența dermatomiozitei și a sindromului Sjögren.

Nu dispunem de nici o metodă terapeutică eficientă în cazul lipodistrofiei parțiale cîștigate.

O formă specială a bolii este *lipodistrofia insulinică* (fig. I.32). Anomalia apare la diabeticii care își administrează insulina în același loc de mai multe ori consecutiv. Se caracterizează fie prin hipertrofia țesutului adipos subcutanat (mai rar), fie prin atrofia acestuia. Leziunea are diametrul de 1—3 cm, fiind nedureroasă. Frecvența lipoatrofiei insulinice este de 50% la copiii diabetici, 20% la femeile diabetice adulte și de 5% la adulții diabetici (162). Precizăm că anomalia apare doar după administrarea insulinei obișnuite, convenționale. Nu s-a descris nici un caz apărut după tratament cu preparate de insulină monocomponent (160).

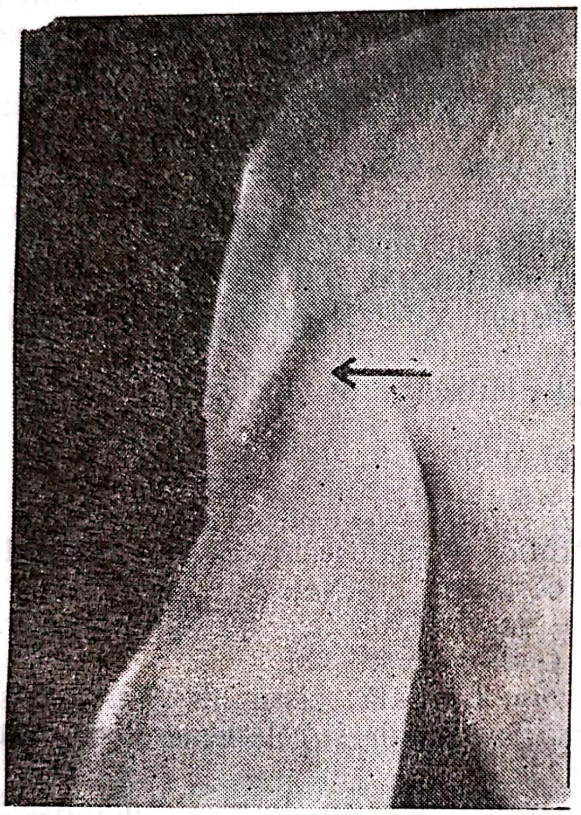


Fig. I.32. — Lipodistrofie .insulinică

Deși sînt autori care consideră că lipodistrofia insulinică are importanță doar din punct de vedere estetic, s-a demonstrat că insulina administrată la acest nivel se absoarbe mai încet comparativ cu cea injectată într-un țesut subcutanat indemn (162). Acest fapt nu este deci neglijabil în terapia diabetului zaharat.

Se pare că producerea lipodistrofiei este datorată impurităților preparatului convențional. În sprijinul afirmației pledează absența ei la diabeticii tratați cu insulină monocomponent și eficiența administrării insulinelor purificate în locul leziunii. Astfel, Hulst (160) menționează că după injectarea în centrul lipoatrofiei a preparatelor de insulină monocomponent, timp de 2—6 luni, aspectul tegumentar și al țesutului adipos subcutanat se normalizează. În explicarea patogenezei acestei complicații a insulinoterapiei, pot fi aduse și faptele redate în cap. I. 5.3.D, referitoare la efectul lipolitic paradoxal al insulinei.

b. LIPODISTROFIA PARȚIALĂ TRANSMISĂ DOMINANT

Lipodistrofia parțială congenitală a fost descrisă de Dunningan în 1974 (cit. de 143). Se caracterizează prin (143):

— lipoatrofia localizată la membre și trunchi, cu respectarea nasului și a feței, care are chiar formă rotundă;
— hipertrofia labiilor vulvare;
— *acanthosis nigricans*;
— insulinorezistență cu hiperglicemie;
— hipertrigliceridemie masivă cu xantomatoză eruptivă.

Boala apare la pubertate, afectînd mai frecvent femeile (143), cărora li se evidențiază adesea ovar polichistic.

Nu se cunoaște nici un tratament etiopatogenetic eficient.

1.7.3. TUMORILE ȚESUTULUI ADIPOS

Tumorile neoplazice ale țesutului adipos sînt rare. Prototipul este reprezentat de liposarcom, care definește neoplasmul țesutului adipos alb, în timp ce hibernomul este tumoarea țesutului adipos brun. Ambele forme fac parte din grupul tumorilor mezenchimale.

A. LIPOSARCOMUL

Liposarcoamele sînt tumori foarte rare, întîlnite la persoane vîrstnice. Localizarea lor este de regulă retroperitoneală sau mediastinală (166).

Se caracterizează prin următoarele *particularități macroscopice:*

— caracter invadant;

— lipsa unei capsule delimitante;

— culoare galbenă-cenușie;

— volum crescut;

— producerea de compresiuni în organele învecinate, cu simptomatologie corespunzătoare (sindrom mediastinal sau retroperitoneal etc.).

Din punct de vedere *microscopic*, se deosebesc două forme (167):

— liposarcomul mixoid;

— liposarcomul pleomorfic.

Forma mixoidă se caracterizează prin două tipuri celulare:

— pe de o parte, adipocite încărcate cu lipide (tipul celular I);

— pe de altă parte, elemente mezenchimale atipice, monstruoase, cu nucleu și citoplasmă caracteristice, în care lipidele sînt foarte discret reprezentate (tipul celular II). Primul tip celular este benign, în timp ce al doilea imprimă caracterul malign și metastazant (167).

Liposarcomul pleomorfic are o celularitate foarte bine reprezentată. Celulele au un evident caracter malign și, spre deosebire de liposarcomul mixoid, sînt grupate focal (167). Citoplasma lor conține foarte puține lipide. Nucleul este pleomorfic, monstruos. Puterea metastazantă a acestui tip de liposarcom este deosebit de mare (167).

B. HIBERNOMUL

Hibernomul este o tumoare excepțional de rară. Este constituit din celule foarte bine diferențiate, cu un conținut crescut de lipide în citoplasmă și un nucleu mic (167). Ele nu au putere metastazantă, motiv pentru care sînt considerate ca tumori benigne (167). Apar la gît, axile, interscapular și mediastin, zone în care poate persista țesutul adipos brun (169).

Scanned with OKEN Scanner

C. METASTAZELE NECROTICE ÎN ȚESUTUL ADIPOS

Metastazele necrotice în țesutul adipos se caracterizează prin distrucția adipocitară extensivă în cadrul unor carcinoame, de regulă pancreatice (143). Se însoțesc de febră, poliartrită, poliserozită, creșterea concentrației amilazelor în sînge și urină (143). Primul caz a fost publicat în anul 1975 de către Potts și colab. (168). Mecanismul de producere aduce în discuție efectul citolitic al lipazelor pancreatice, exercitat nu numai în pancreas ci și în alte regiuni unde se produc metastaze (143). Se presupune și participarea unui mecanism autoimun, deoarece s-au evidențiat modificări ale sistemului complementar și a IgG (143).

BIBLIOGRAFIE

1. RENOLD A. E., CAHILL G. F. — În: „Handboock of Physiology" Sect. 5: „Adipose Tissue", ed. *Renold A. E., Cahill G. F. jr*), American Physiological Society, Washington, 1965, p. 1 — 5.
2. WERTHEIMER H. E. — Ibidem, p. 5 — 13.
3. VAGUE J., FENASSE R. — Ibidem, p. 25 — 37.
4. PAPILIAN V. V., ROȘCA GH. — Histologie, vol. I, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1977, p. 40.
5. WASSERMAN F. — În: Handboock of Physiology", Sect. 5 „Adipose Tissue" (ed. Renold A. E., Cahill G. F. jr), American Physiological Society, Washington, 1965, p. 87 — 101.
6. SHELDON H. — Ibidem, p. 125 — 141.
7. SIMON G. — Ibidem, p. 101 — 109.
8. NAPOLITANA L. — Ibidem, p. 109 — 125.
9. JOEL C. D. — Ibidem, p. 59 — 87.
10. DICULESCU I., ONICESCU D., MISCHIU L. — În: „Biologie celulară", Edit. Acad. R.S.R., București, 1971, p. 388 — 405.
11. HENRIKSEN O. și colab. — *Acta physiol. scand.*, 1973, 89, 531 — 537.
12. BRAY G. A. — The Obese Patient, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1976.
13. GUY-GRAND, REBUFFE-SCRIVE M. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1976, *26*, 39, 2 643.
14. LACATIS D., CREȚEANU GH., — Obezitatea, Edit. Junimea, Iași, 1978.
15. BJÖRNTORP P. — *Med. Prisma*, 1972, 5.
16. STERN J. S., GREENWOOD M. R. C. — *Fed. Proc.*, 1974, 33, 1 952 — 1 955.
17. CUSHMAN S. W., SALANS L. B. — *J. Lipid. Res.*, 1978, *19*, 2, 269.
18. BJÖRNTORP P., SMITH U. — *Front. Matrix. Biol.*, 1976, 2, 37 — 61.
19. BJÖRNTROP P. — *Metabolism*, 1974, *23*, 11, 1 091.
20. LEMONNIER D., ALEXIU A. — În: „The Regulation of the Adipose Tissue Mass" (ed. *Vague J., Boyer J.*), Excerpta Medica, ICS nr. 315, Amsterdam, 1974, p. 158.
21. SJÖSTRÖM L. — *Acta med. scand.*, 1972, suppl. 544.
22. HIRSCH J., KNITTLE J. L. — *Fed. Proc.*, 1970, 29, 1 516.
23. HIRSCH J., KNITTLE J. L., SALANS L. B. — *J. clin. Invest.*, 1966, 45, 1 023.
24. BJÖRNTORP P. — În: „Regulation of Energy Balance in Man" (ed. *Jequier E.*), Ed. *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1975, 143.
25. BROOK C. G. D. — *Lancet*, 1972, ii, 624.
26. GURR M. I., KIRLAND J. — *Int. J. Obes.*, 1978, 2, 401.
27. LEONHARDT W., HALLER H., HANEFELD M. — *Int. J. Obes.*, 1978, 2, (I), 33 — 45.
28. LEONHARDT W., HALLER H., HANEFELD M. — *Int. J. Obes.*, 1978, 2, (II), 429 — 439.
29. MINCU I., HÂNCU N. — În: „Lipidologie clinică", vol. I, Edit. medicală, București, 1976.
30. GALTON D. J. — În: „The Human Adipose Cell", Butterworth & Co., Londra, 1971.
31. MAZUR A., HARROW B. — În: „Textbook of Biochemistry", W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1971.
32. WILSON J. P. D., GUTMAN R., GALTON D. J. — *Metabolism*, 1973, 22, 913 — 921
33. KRAUSS R. M., LEVY R. I., FREDRICKSON D. S. — *J. clin. Invest.*, 1974, *54*, 5, 1 107.

Scanned with OKEN Scanner

34. LITHELL H., BOBERG J. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1977, 37, 551 — 561.
35. LITHELL H. — Lipoproteinlipase Activity in Human Skeletal, Muscle and Adipose Tissue, *Acta Univ. Uppsal.*, 1977, suppl. 272.
36. LITHELL H. și colab. — *Uppsala J. med. Sci.*, 1978, 83, 45.
37. HUTTUNEN J. K. și colab. — *Clin. chim. Acta*, 1975, 63, 333 — 337.
38. FIELDING C. J., HAVEL R. J. — *Arch. Path. Lab. Med.*, 1977, 101, 225.
39. ROBINSON D. S., WING D. R. — În: „Adipose Tissue", (ed. *Jeanrenaud B., Hepp D.*), Georg Thieme, Stuttgart, 1970, p. 41.
40. PERSSON B. — *Acta med. scand.*, 1973, 193, 457.
41. ECKEL R. H., FUJIMOTO W. Y., BRUNZELL J. O. — *Diabetes*, 1977, suppl. 1, 373.
42. MINCU I., HÂNCU N. — În: „Bolile metabolice în practica medicală", Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
43. EISENBERG S., LEVY R. J. — *Ady-Lipid. Res.*, 1975, 13, 1 — 89.
44. EISENBERG S. — „Atherosclerosis Reviews", (ed. Paoletti J., Gotto A. M.), vol. I, Raven Press, New York, 1976, p. 23 — 60.
45. EISENBERG G. S. — În: „Atherosclerosis" (ed. Schettler G., Goto Y., Hata Y., Klose G.), vol. IV, Springer, Berlin, 1977, p. 197 — 204.
46. JACKYON R. L., MORRISSETT J. O., GOTTO A. M. jr. — În: „Hyperlipidemia: Diagnosis and Therapy", (Ed. Rifkind B. M., Levy R. I.), Grune and Stratton, New York, 1977, p. 1 — 15.
47. GOLDSTEIN J. L., BROWN M. S. — *Metabolism*, 1977, *26*, 11, p. 1 257 — 1 275.
48. KINNUNEN P. K. J. și colab. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1977, *74*, 11, 4 848 — 4 891.
49. BRECKENBRIDGE W. C. și colab. — *New Engl. J. Med.*, 1978, *298*, 23, 1 265.
50. GOTTO A. M. — *New Engl. J. Med.*, 1978, *298*, 23, 1 308.
51. JACKSON R. L. și colab. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1977, *74*, 5, 1 942.
52. BROWN W. V., BAGINSKY M. L. — *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1972, 46, 375 — 382
53. STREJA D. și colab. — *Metabolism*, 1977, *26*, 12, 1 431.
54. OLIVECRONA TH., BENGTSSON G. — Ibidem, 45, p. 325.
55. SCOW R. O. și colab. — *Circulat. Res.*, 1976, *38*, 2, 149.
56. CARLSON L. A., WALLDIUS G. — *Europ. J. clin. Invest.*, 1976, 6, 195 — 211.
57. NIKKILA E. A. — *Progr. Biochem. Pharmac.*, 1971, 6, 102 — 129.
58. SJÖSTRÖM L. — *Acta med. scand.*, 1972, suppl. 544.
59. SJÖSTRÖM L. — *Acta med. scand.*, 1973, 194, 387 — 404.
60. SJÖSTRÖM L. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1973, 32, 339 — 349.
61. SHRAGO E., SPENNETA T. — *Amer. J. clin. Nutr.*, 1976, 28, 540 — 545.
62. BELFIORE F. și colab. — *Diabetes*, 1975, *24*, 10, 865 — 873.
63. BELFIORE F. și colab. — *J. molec. Med.*, 1977, 2, 89 — 95.
64. LAVIS V. R. — *Metabolism*, 1978, *27*, 9, 1 101 — 1 109.
65. BJÖRNTORP P. — *Acta med. scand.*, 1966, 179, 229 — 234.
66. BJÖRNTORP P., KARLSSON M. — *Europ. J. clin. Invest.*, 1970, 1, 112 — 117.
67. KOSCHINSKY T., GRIES F. A. — *Hoope-Seyler's Z. f. Physiol. Chem.*, 1971, 352, 430.
68. RYALL R. L., GOLDRICK R. B. — *Lipids*, 1977, *12*, 3, 272 — 277.
69. SMITH U. — *Febs. Lett.*, 1977, 11, 8 — 10.
70. NYBERG G., HÄGER A., SMITH U. — *Acta paediat. (Uppsala)*, 1977, 66, 495.
71. ARNER P., LILJEQUIST L., OSTMAN J. — *Acta med. scand.*, 1976, 200, 187.
72. GORDEN PH. — DIABETES, 1979, *28*, suppl., 1, 8.
73. BLEICH H. L., BORO E. S. — *New Engl. J. Med.*, 1979, 300, 8, 413.
74. ARIENS E. J. — *Trend. Pharmac. Sci.*, 1979, *1*, 1, 11.
75. TELL G. P., HAOUR F., SAEZ J. — *Metabolism*, 1978, *27*, 10, 1 566.
76. KAHN C. R. — *J. cell. Biol.*, 1976, 70, 261 — 286.
77. KAHN C. R., ROTH J. — *Amer. J. clin. Path.*, 1975, *63*, 5, 656.
78. COOPER B., PARTILLA J. S., GREGERMAN R. J. — *Biochem. biophys. Acta (Amst.)*, 1976, 445, 246 — 258.
79. KATHER H., SIMON B. — *Clin. chim. Acta*, 1976, 73, 497 — 504.
80. KATHER H., VOGT B., SIMON B. — *Nutr. and Metab.*, 1977, *21*, suppl. 1, 238.
81. KATHER H., SIMON B. — *J. clin. nucl. Res.*, 1977, 3, 199 — 206.
82. KATHER H., VOGT B., SIMON B. — *Res. exp. Med.*, 1977, 170, 253 — 257.
83. KATHER H., SIMON B. — *J. clin. Invest.*, 1977, *59*, 4, 730 — 733.
84. KATHER H., VOGT B., SIMON B. — *Klin. Wschr.*, 1977, 55, 625 — 628.

Scanned with OKEN Scanner

II. OBEZITATEA

Scanned with OKEN Scanner

II. 1. GENERALITĂŢI. CADRUL NOSOLOGIC

II.1.1. INTRODUCERE

Lapidarea definiție a obezității sub forma: „prea multă grăsime în corp" („too much fat in the body") (1) trădează de fapt probleme deosebit de complexe. Prima ar fi cea pe care Mahler (2), la „Bradshaw lecture" din Sheffield în 1977, o enunță tot atît de lapidar: „cît de mult este prea mult" („how much is too much"). A doua , ar fi cea legată de posibilitățile de evaluare a grăsimii corporale de o manieră pe de o parte accesibilă și pe de altă parte de mare acuratețe. În sfîrșit, a treia este de fapt tot o întrebare: de ce surplusul de grăsime corporală este nociv? De ce este el o boală? Răspunsul acestor probleme poate fi dat numai pe baza unei priviri retrospective cu o penetrație chiar mai îndepărtată.

Nimeni nu poate revendica paternitatea cuvîntului obezitate. În limba latină, „ob edo, ob edere" el exprimă „a mînca în exces — mult și lacom". De-a lungul anilor, obezității i-a fost oferită o largă paletă interpretativă, perfect ilustrată în mitologie, pictură, sculptură și literatură. Aproape fără excepție simbolul puterii și frumuseții umane a fost reprezentat prin corpuri care azi sînt etichetate în mod indubitabil ca obeze. Astfel principala divinitate a mitologiei toltece și aztece, zeul Quetzalcoatl este mai mult decît un corpolent. Să privim pe Venus din Willendorf în secolul al XVI-lea. Apoi debordările carnale a celebrităților lui Rubens dintre anii 1615 — 1630: „Toaleta Venerei", „Răpirea fiicelor lui Leucip" și mai ales „Hélène Fourmant", cea care la numai 16 ani l-a inspirat așa de puternic încît umanitatea îi rămîne datoare pentru capodopera ce o reprezintă. Dar pînza lui Ingres din sec. al XIX-lea „Baia turcească" denotă oare vreo schimbare de concepție estetică? Fără îndoială că nu.

Literatura ne oferă imaginea pantagruelică a eroului lui Rabelais, care în dubla sa calitate de călugăr și medic, tot în secolul al XVI-lea, creionează tipul cu prea binele-i cunoscute obiceiuri alimentare. Nemuritorul vers al titanului dramaturgiei Shakespeare pătrunde și el în acest domeniu. Iată ce vorbește al său Iuliu Cezar: „... În preajma mea doresc doar oameni grași cu fața lucitoare, care noaptea dorm bine". Este adevărat însă că tot

Scanned with OKEN Scanner

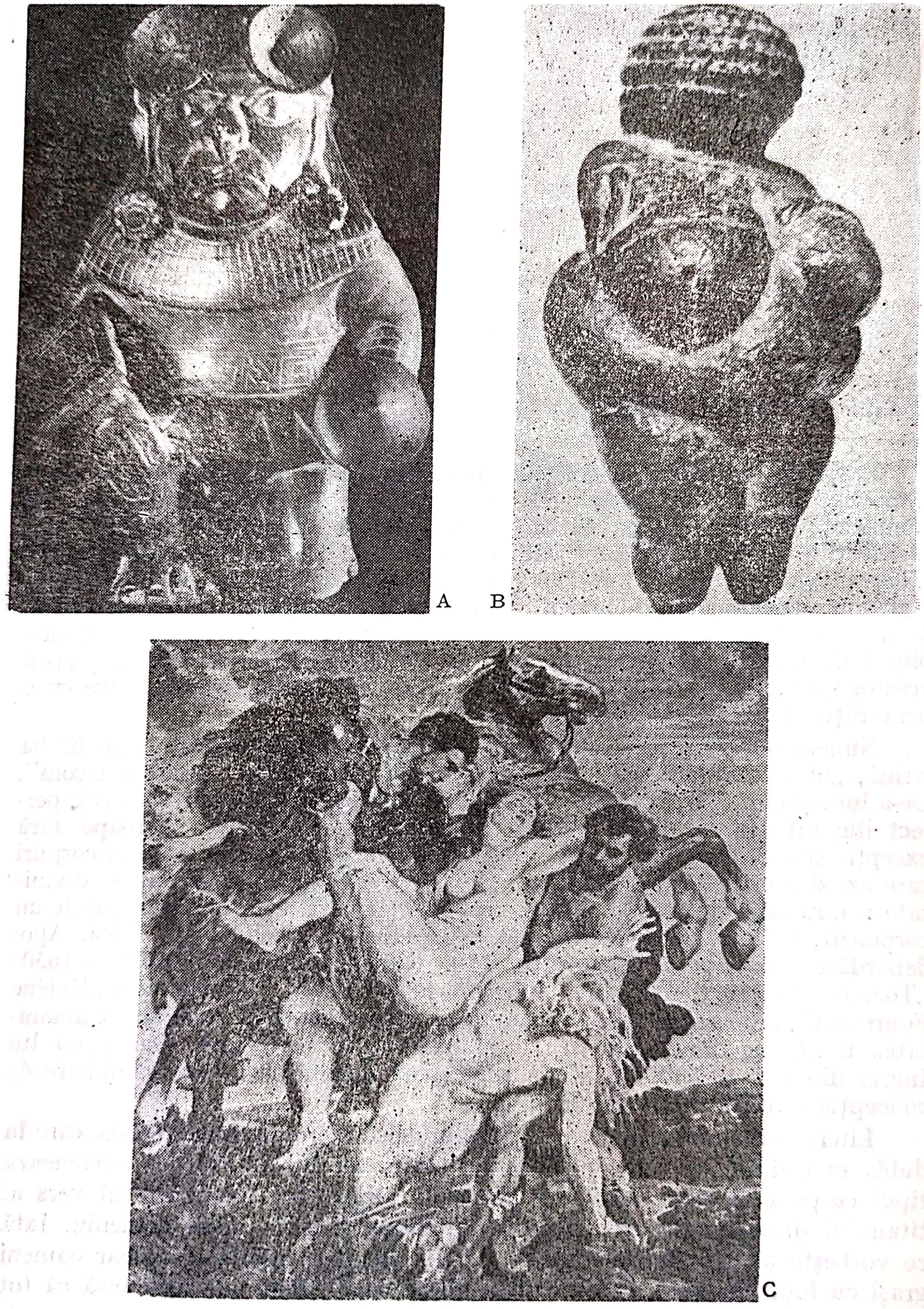


Fig. II.1 1

A.—Zeul Quetzalcoatl; B.—Venus din Willendorf; C.— Răpirea fiicelor lui Leucip (Rubens);

Scanned with OKEN Scanner

Fig. II.1.1.

D. = Hélène Fourmant (Rubens);

Scanned with OKEN Scanner

E

F

Fig. II.1.1

E.—Baia turcească (Ingres); F.—Domnișoarele din Avignon (Picasso). (Reproduceri efectuate de dr. Iuliu Albini).

Scanned with OKEN Scanner

Shakespeare, în „Henric al IV-lea ", ne avertizează: „eu sînt mai corpolent ca altul, deci sînt mai fragil".

Dar fabulosul Falstaff? Ce perfectă creionare trupească, psihică și comportamentală, aproape că aparține unui expert nutriționist din timpurile noastre.

În sfîrșit, Ch. Dickens prin acea obișnuită descriere a marelui obez, mereu somnolent și cu respirația grea, obligă medicina să confere entității nosologice respective numele de „Sindromul Pickwick".

La începutul secolului nostru, Picasso creionează „Domnișoarele din Avignon" (1917), enunțînd parcă o schimbare în concepția despre frumusețea corpului uman. Totuși, multă vreme obezitatea ca boală a fost eludată, ea fiind eventual doar o problemă trivială, rezervată magazinelor destinate produselor vestimentare feminine (5).

Au fost necesare argumentele fără echivoc ale medicinii ultimelor două decenii care, demonstrînd nocivitatea obezității pentru om, au facilitat modificarea atitudinii acestuia față de surplusul ponderal care îi deformează corpul și, iată că obezul din trecut, admirat și invidizat pentru presupusa sa sănătate, este înlocuit de obezul zilelor noastre, compătimit pentru suferință și frecvent condamnat pentru atitudinea ce o are pentru propria-i suferință. Aceasta, în antiteză cu simbolul frumuseții și al prosperității biologice reprezentat de femeia suplă, de bărbatul cu alură atletică, ambii cu mare mobilitate fizică și intelectuală, în perfectă concordanță cu aserțiunea lui Juvenal „Mens sana in corpore sano".

II.1.2. OBEZITATEA CA PROBLEMĂ MEDICO-SOCIALĂ

Dacă obezitatea ar afecta condiția estetică umană, în mod neîndoielnic ea ar fi rămas în subsidiarul preocupărilor medicale. Din nefericire, ea are dramatice implicații și afectează profund condiția biologică a speciei umane. Analiza chiar sumară a unor statistici autohtone sau străine ne relevă cu pregnanță agresivitatea bolii.

Frecvența cu care se constată azi obezitatea în investigațiile epidemiologice crosecționale este într-o continuă creștere, Deși vom reveni asupra aspectului în cap. II.5, amintim totuși că în R. S. România prevalența bolii pentru populația adultă din mediul rural este de 20%, iar pentru cea din mediul urban de 33%. Un calcul estimativ ne informează că în țara noastră ar fi deci, la ora actuală, aproximativ 3,5 milioane obezi. Aceasta bineînțeles excluzînd obezitatea infantilă, care la rîndul ei este într-o deosebit de îngrijorătoare creștere. Statisticile similare din alte țări în curs de dezvoltare sau dezvoltate sînt aproape identice.

Explicația creșterii prevalenței obezității o avem în parte atunci cînd o vom corela cu noul *status* economico-social. Să analizăm acum sumar *implicațiile medicale* ale fenomenului.

Tratatele de medicină au „onorat" această boală doar în ultimul timp și, chiar cînd au făcut-o, au plasat-o la un nivel care nu impresiona. Exceptînd

clinicile de profil, ea este eludată sistematic din diagnosticul enunțat în foile de observație.

Eroarea este totală. Și, deși cititorul se va convinge la finalul lecturii de afirmația noastră, vom apela la unele argumente. La modul cel mai general, sîntem îndreptățiți să afirmăm, în virtutea unor clare temeiuri, că obezitatea este nu numai o componentă a morbidității umane, dar și un factor de potențare a acesteia. Aproape că nu există o specialitate sau subspecialitate medicală în care bolnavul obez să nu fie „o problemă" din punct de vedere terapeutic și un factor de risc sub aspect patogenetic. Fără a ne îndepărta de subiect, ci din contră, pătrunzînd în intimitatea lui, să privim implicația obezității în ateroscleroză. Vom reda deocamdată doar concluzia la care au ajuns participanții, somități în materie, la „Simpozionul asupra factorilor de risc ai cardiopatiei ischemice" ce a avut loc în februarie 1978 la Methodist Hospital din Houston (Texas). Lapidar ea este formulată astfel: „Obezitatea, factorul de risc nr. 1" (8). Cînd moderatorul discuțiilor este o personalitate de talia lui A. M. Gotto jr, director științific la „National Research and Demonstration Center" din Huston, sîntem aproape obligați să reconsiderăm concepția clasică conform căreia obezitatea „per se" nu este un factor de risc vascular. În cap. II. 4. vom furniza detaliile necesare pentru a argumenta nu numai relația „obezitate — ateroscleroză", dar și implicațiile globale ale obezității în patologie.

Obezitatea influențează nu numai morbiditatea, ci și mortalitatea. Se cunoaște faptul că depășirea cu 30% a greutății ideale mărește cu 40% riscul mortalității. Se apreciază că obezul trăiește cu 10 — 15 ani mai puțin în comparație cu normoponderalul. S-a estimat—iar concluzia este chiar tulburătoare — că, în eventualitatea în care s-ar găsi remediul cancerului, durata de viață a oamenilor ar crește cu un an, în timp ce păstrarea unei greutăți normale a

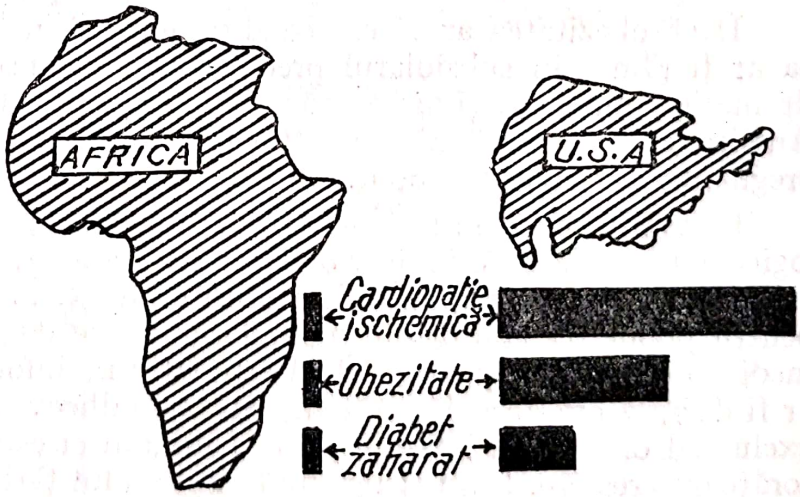


Fig. II.1.2. — Frecvența relativă a cardiopatiei ischemice, obezității și diabetului zaharat în Africa rurală și în S.U.A. (după Burkitt, 10).

indivizilor de-a lungul întregii vieți ar duce la creșterea duratei de viață cu 10 ani (9).

Întrebîndu-ne de ce prevalența obezității este într-o așa de alarmantă creștere, sîntem îndreptățiți să afirmăm că, cel puțin în parte, factorii socio-economici pot fi implicați în geneza fenomenului. Sumare date statistico-geografice ilustrate în fig. II.1.2. sînt — credem noi — convingătoare. Frec-

venţa obezităţii, cardiopatiei ischemice şi a diabetului zaharat în S.U.A. este incomparabil mai mare raportată la Africa rurală (10). Decalajul socio-economic dintre cele două regiuni geografice nu mai are nevoie de subliniere.

Este firesc să ne intereseze, în continuare, care componente ce decid *status*-ul socio-economic sînt obezogene?

În fig. II.1.3. am încercat să sistematizăm unii factori nocivi ai prosperităţii şi civilizaţiei contemporane proprii ţărilor dezvoltate sau în curs de dez-

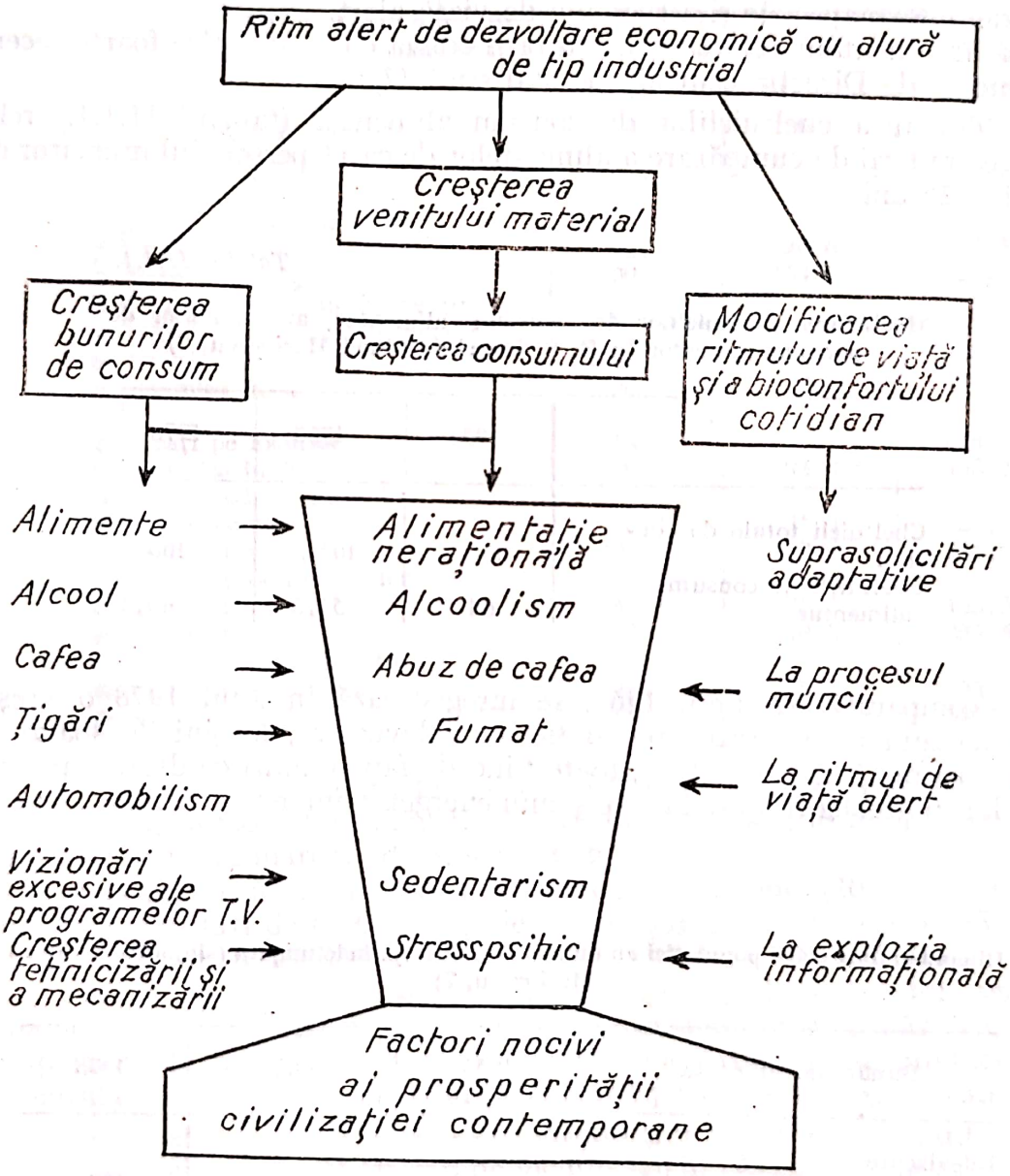


Fig. II.1.3. — Unii factori nocivi ai prosperităţii şi civilizaţiei contemporane (3)

voltare. Astfel, în cadrul vieţii opulente ce caracterizează în mare parte viaţa noastră, consemnăm (3):

— supraalimentaţia cu exces de glucide rafinate şi suprarafinate în defavoarea alimentaţiei cerealiere; creşterea consumului de lipide animale saturate

explicativă alături de aportul alimentar crescut de lipide animale și în general a ceea ce am denumit, în primul volum al lucrării noastre, patoalimentație excedentară.

Un fenomen interesant, remarcat și comunicat în special în statisticile străine, este corelația dintre frecvența obezității și categoria socială (14). Astfel, la femeile și copiii ce provin din medii socio-culturale marginale, obezitatea este mai frecventă. La bărbații intelectuali din R.D.G., obezitatea este mai frecventă în comparație cu cei ce provin din medii socio-culturale marginale (14).

Aceste studii se referă numai la populația urbană. Ori, se știe că urbanizarea prin ea însăși predispune la obezitate (14).

Care sînt *consecințele economice* ale creșterii frecvenței obezității?

Se estimează că în R.D.G. 15% din absențele de la serviciu sînt datorate obezității, ceea ce produce statului anual un deficit de 1 miliard mărci (Olbricht — 1977, cit. de 12).

În S.U.A., începînd cu anul 1977, o comisie senatorială și de experți a lansat un program alimentar preventiv, prin care se va reduce numărul obezilor cu 80%, concomitent cu micșorarea cu 25% a cardiopatiilor. Această modificare a spectrului patologiei populației americane ar crește speranța de viață cu 5 ani, va face economii directe de 35 miliarde dolari pe an și va aduce economiei, indirect, beneficii de 100 miliarde dolari pe an.

Forța acestor date este atît de convingătoare încît putem spune că obezitatea — boală în mare parte decisă de factorii socio-economici — are la rîndul său implicații categorice atît în economie, cît și asupra condiției biologice umane. Ea nu mai este doar o problemă de sănătate individuală, ci o veritabilă problemă socială și de sănătate publică. Pentru prevenirea și tratarea ei, sînt necesare măsuri complexe, care să vizeze nu numai nutriția, ci și modul nostru cotidian de viață. Este sugestiv în acest sens ceea ce remarca cu multă maliţiozitate celebrul obezolog, profesorul Jean Mayer de la Harward University din Boston: „... medicul american de pregătire medie cunoaște despre nutriție aproape tot atît de mult cît cunoaște secretara sa; dacă aceasta este cumva obeză, poate să cunoască chiar ceva mai mult".

II.1.3. EVALUAREA GREUTĂȚII ȘI A GRĂSIMII CORPORALE

Obezitatea fiind definită prin „excesul de țesut adipos", este logic ca diagnosticul să se bazeze pe metode capabile să evalueze grăsimea corporală umană sau masa totală a țesutului adipos (MTTA). Acestea fiind laborioase și greu accesibile, în practica medicală curentă se face apel la măsurarea greutății corporale. Temeiul care permite această conduită este corelația destul de bună dintre variația grăsimii și a greutăţii corporale. Astfel, dacă se exclud circumstanțele în care creșterea ponderală este dată de retenția hidrică sau de o masă musculoosoasă foarte bine reprezentată (constituțională sau cîștigată), atunci cauza supraponderei este țesutul adipos.

Dacă *măsurarea* greutății corporale nu ridică nici un fel de probleme, ea fiind un gest extrem de facil, *interpretarea* ei este deosebit de dificilă.

De fapt, nici pînă azi nu există un consens unanim, în acest sector fiind o multitudine de ,,termeni'' și ,,formule'' propuse în efortul de a aprecia cît mai corect cifra valorică indicată de un cîntar.

În tabelul II.1.4., redăm rezumativ principalele metode de evaluare a greutății și grăsimii corporale.

Tabelul II.1.4.

Principalele metode și reguli de evaluare a greutății și grăsimii corporale

G.N. = greutatea normală (kg); G.A. = greutatea actuală (kg); I. = înălțimea (cm); V. = vîrsta (ani).

A. *Metode și reguli simple*

a — Formula Broca: G.N. = I — 100 (I)

b — Testul oglinzii

B. — *Măsurători antropometrice*

a. — *Înălțimea și greutatea (vîrstă, sex, suprafață corporală)*

a.1. — *Înălțimea și greutatea*

1 — Indicele masei corporale — (I.M.C.): (Indicele Quetelet)

$$\text{I.M.C.} = \frac{\text{G.A. (kg)}}{\text{I}^2\ \text{(m)}} \text{ (nomograma fig. II.3.10)} \qquad \text{(II)}$$

2 — Indicele ponderal (I.P.):

$$\text{I.P.} = \frac{\sqrt[3]{\text{G.A.}}}{\text{I}} \quad \text{sau} \qquad \text{(III)}$$

$$\text{I.P'.} = \frac{1\,000 \times \sqrt[3]{\text{G.A.}}}{\text{I}} \qquad \text{(IV)}$$

3 — Indicele Sheldon (I.S.):

$$\text{I.S.} = \frac{\text{I}}{\sqrt[3]{\text{G.A.}}} \qquad \text{(V)}$$

4 — Indicele greutății (I.G.):

$$\text{I.G.} = \frac{\text{G.A.}}{\text{I}} \qquad \text{(VI)}$$

5 — Greutatea relativă după Broca $= \frac{\text{G.A.} \times 100}{\text{I}} - 100$ (VII)

6 — Indicele Quetelet—Bouchard (I.Q.B.):

$$\text{I.Q.B.} = \frac{\text{G.A.} \times 10}{\text{I}} \qquad \text{(VIII)}$$

Tabelul II.1.4. (continuare)

7 — Indicele corporal (I.C.):

$$I.C. = \frac{G.A. \times 100}{I^2} \qquad (IX)$$

8 — Indicele Rohrer (I.R.):

$$I.R. = \frac{G.A. \times 10^5}{I^3} \qquad (X)$$

a.2. — *Înălțimea — greutatea — vîrsta — sexul*

1 — Formula Lorentz

— bărbați: $G.N. = I - 100 - \frac{I - 150}{4}$ (XI)

— femei: $G.N. = \left(I - 100 - \frac{I - 150}{4}\right) \times 0,9$ (XII)

2 — Indicele Broca (I.B.):

— pentru bărbați: $I.B. = \frac{G.A. \times 100}{I - 100}$ (XIII)

— pentru femei: $I.B. = \frac{G.A. \times 100}{(I - 100) - \frac{I - 100}{10}}$ (XIV)

3 — Formula M.L.I.

— pentru bărbați: $G.N. = 50 + 0,75\,(I + 150) + \frac{V - 20}{4}$ (XV)

— pentru femei: $G.N. = \left[50 + 0,75\,(I + 150) + \frac{V - 20}{4}\right] \times 0,9$ (XVI)

4 — Formula Perrault (pentru bărbați și femei)

$$G.N. = I - 100 + \frac{V}{10} \times \frac{9}{10} \qquad (XVII)$$

5 — Formula Broca, modificată:

— pentru bărbați: $G.N. = I - 100$ (XVIII)

— pentru femei: $G.N. = I - 100 - \frac{I - 100}{10}$ (XIX)

a.3. *Alte formule derivate din înălțime și greutate*

1 — Înălțimea, greutatea, circumferința pumnului (C.P.):

$$G.N. = \frac{I - 100 + 4 \times C.P.}{2} \quad \text{sau} \qquad (XX)$$

$$G.N. = \frac{I - 100 + 8 \times C.P.}{3} \qquad (XXI)$$

Scanned with OKEN Scanner

2 — Înălțimea, greutatea, circumferința toracelui (C.T.)

$$G.N. = I \times \frac{C.T.}{240} \qquad (XXII)$$

3 — Înălțimea, greutatea, suprafața corporală (S.C.):

$$S.C.\ (m^2) = 0{,}007184\ (I)^{0{,}725} \times (G.A.)^{0{,}425} \qquad (XXIII)$$

a.4. *Tabele standard*

1 — Greutatea normală, ideală, medie (G.N.)
(tabele II.1.10—11)

2 — Greutatea corporală relativă (G.R.)

$$G.R. = \frac{G.A.}{G.N.} \times 100 \qquad (XXIV)$$

b. — *Măsurarea pliului cutanat (PC)*

b.1. — măsurarea PC — tricipital
— bicipital
— subscapular
— suprailiac

b.2. — cuantificarea MTTA prin PC
— nomograme
— formule

c. — *Circumferințe și diametre*

c.1. — formulele lui Vague și colab. (raportul adipomuscular):

- $BAMR = \dfrac{\text{P.C. brahial}}{\text{Circumferința brahială}}$ (XXV)
- $FAMR = \dfrac{\text{P.C. femural}}{\text{Circumferința femurală}}$ (XXVI)
- raportul B/FAMR (XXVII)
- media: MAMR (XXVIII)
- $MAP\ (\%) = AMR \times 0{,}80 \times 0{,}92$ (XXIX)
- $MTTA = GA \times MAP$ (XXX)
- $PEFM = (MTTA \times B/F - AMR^2) - (MTTA_N \times B/F - AMR_N^2)$ (XXXI)
- $PMEFM = \left(MTTA \times B/F - AMR^2 \times \dfrac{G.\ max.}{G.\ act.}\right) - (MTTA_N \times B/F - AMR_N^2)$ (XXXII)

c.2. *formula lui Wilmore și Behnke*

$$G.N. = 40{,}99 + 1{,}0435 \times G.A. - 0{,}6734 \times G.A. \qquad (XXXIII)$$

d. — *Determinarea somatotipului*

C. — *Determinări densimetrice*

a) $MTTA\ \% = \left(\dfrac{5{,}548}{G.S.} - 5{,}044\right) \times 100$ (XXXIV)

Tabelul II.1.4. (continuare)

b) $\text{MTTA } \% = \left(\frac{4{,}570}{D} - 4{,}142\right) \times 100$ (XXXV)

c) $\text{MTTA } \% = \left(\frac{4{,}950}{D} - 4{,}500\right) \times 100$ (XXXVI)

D. — *Tehnici diluționale*

a) Determinarea apei corporale totale
b) Bilanțul potasic
c) Utilizarea ciclopropanului și kriptonului[85]

E. — *Alte metode*

a) Investigația radiologică
b) Utilizarea ultrasunetelor

A. METODE ȘI REGULI SIMPLE

Cea mai simplă metodă de apreciere a obezității este „testul oglinzii" adică o autoapreciere a greutății corporale în funcție de forma fizică, legată bineînțeles de condiția estetică. Oare mai este necesar să precizăm infidelitatea testului?

Formula BROCA clasică (formula I în tabelul II. 1.4.) apreciază greutatea normală a subiectului în funcție de înălțime. Faptul că apliçarea calculului este identică la bărbați și femei îi limitează utilizarea. Alături de alți autori, nu subscriem la manipularea sa în practica medicală sau în cercetarea științifică.

B. MĂSURĂTORI ANTROPOMETRICE

Măsurătorile antropometrice prin care poate fi interpretată greutatea corporală sînt sistematizate în:

a. — formule bazate pe valorile înălțimii, greutății și vîrstei, corelativ cu sexul;
b. — măsurarea pliului cutanat;
c. — valorile unor circumferințe și diametre corporale;
d. — determinarea somatotipului.

a. ÎNĂLȚIMEA, GREUTATEA, VÎRSTA, SEXUL

În evaluarea și interpretarea greutății corporale, înălțimea, greutatea, vîrsta și sexul sînt manipulate în cadrul mai multor formule (II—XXIII). Multitudinea lor nu face decît să trădeze confuzia referitoare la indici și lipsa unui consens asupra „calibrării" datelor, așa cum foarte sincer remarca Ancel Keys încă din 1972 (15).

Greutatea se apreciază prin cîntărirea efectuată în condiții standard:
— subiectul să fie îmbrăcat foarte lejer (de regulă numai în chiloți);
— cîntărirea să se facă dimineața, „à jeun", după micțiune și defecație;
— cîntarul să fie standardizat.

Scanned with OKEN Scanner

Înălțimea va fi măsurată la subiectul descălțat.

Înălțimea și greutatea sînt utilizate în evaluarea greutății corporale normale prin:

— indicele masei corporale (I.M.C.) sau indicele Quetelet

$$I.M.C. = \frac{G.A.}{I^2}$$

— indicele ponderal (I.P.), cu cele trei variante ale sale:

I.P. clasic: $\frac{\sqrt[3]{G.A.}}{I}$ (formula III)

I.P.[1]: $= \frac{1\,000 \times \sqrt[8]{G.A.}}{I}$ (formula IV)

I.P. varianta Scheldon (I.S.) $\frac{I}{\sqrt[3]{G.A.}}$ (formula IX)

— indicele greutății (I.G.)

$$I.G. = \frac{G.A.}{I}$$

Valoarea acestor indici este diferit apreciată de autori. Florey (19) și Benn (20) consideră că „indicele greutății (G.A./I)" este mai util în cazul femeilor, în timp ce „indicele masei corporale" este mai apropiat de realitate în cazul bărbaților. Sintetizînd datele unui studiu amplu ce a cuprins 12 cohorte din cinci țări, unde la 7 424 subiecți sănătoși s-au efectuat determinări antropometrice, densimetrice (cîntărirea subacvatică) și de calibrare a pliului subcutanat, Keys și colab. (15) conchid că indicele ponderal corelează cel mai slab cu grăsimea corporală. Indicele masei corporale (I.M.C.) și indicele greutății (G.A./I) au cea mai bună corelație ($r = 0,8$) cu grăsimea corporală cuantificată independent, motiv pentru care se recomandă utilizarea lor în studiile epidemiologice. Un alt argument care susține această recomandare este furnizat tot de Keys (15). Astfel, în cazul unui subiect la care se constată o creștere ponderală, în timp ce înălțimea așa cum este firesc rămîne constantă, variația indicelui masei corporale și a indicelui greutății este corelată cu procentajul plusului ponderal, fenomen nesemnalat în cazul indicelui ponderal. Afirmația poate fi exemplificată printr-un subiect de 60 kg care cîștigă ponderal 15 kg (25%) în timp ce înălțimea ($I = 170$ cm) rămîne constantă. Dacă indicele masei corporale se modifică de la 20,76 la 25,95, deci tot cu 25%, indicele ponderal crește de la 2,3029 la 2,4807, adică numai cu 7,7%.

În concluzie, faptul că indicele ponderal este mai puțin sensibil la variațiile ponderale în comparație cu indicele greutății și indicele masei corporale, îi limitează și mai mult utilizarea în practica medicală.

În tabelul II.1.5. redăm, după Keys și colab. (15) valoarea unor indici de apreciere a greutății ponderale la diferite cohorte.

Tabelul II.1.5.

Valoarea unor indici de evaluare a greutății corporale (media și deviația standard — în paranteză) în diferite cohorte (simplificat după Keys și colab., 15). I.P. = indicele ponderal

Cohortele	Vîrsta (ani)	Nr.	Greutatea (G)	Înălțimea (I)	G/I	G/I^2	I.P. $I/\sqrt[3]{G}$
Studenți din Minnesota	18—24	180	74,1 (11,9)	1,77 (0,06)	41,7 (6,4)	23,5 (3,61)	2,358 (0,117)
Fermieri japonezi	40—59	499	56 (6,9)	1,6 (0,05)	34,9 (3,8)	21,8 (2,3)	2,381 (0,085)
Finlanda (est)	40—59	797	65,9 (9,9)	1,68 (0,061)	39,2 (5,3)	23,3 (3,05)	2,398 (0,104)
Italia (Montegiorgio)		636	67,2 (11)	1,65 (0,058)	40,8 (6,2)	24,8 (3,67)	2,457 (0,121)
Bantu	31—60	116	65,6 (11,3)	1,68 (0,068)	39,1 (5,7)	23,3 (2,98)	2,398 (0,098)
S.U.A. sedentari	40—59	926	75,5 (11)	1,74 (0,07)	43,2 (5,7)	24,8 (3,16)	2,415 (0,111)

Ceilalți indici (formulele VI—X) sînt mai rar utilizați, deși „greutății relative după Broca" (17) i se acordă în ultimul timp oarecare importanță.

O semnificație aparte o au formulele în care sînt introduși ca parametri de calcul vîrsta corelativ cu sexul, ceea ce asigură un plus de acuratețe în interpretare. O utilizare mai mare o au:

— Formula Lorentz

— pentru bărbați: $GN = I - 100 - \frac{I - 150}{4}$ (formula XI)

— pentru femei: $GN = \left(I - 100 - \frac{I - 150}{4} \right) \times 0{,}9$ (formula XII)

— Formula Companiei „Metropolitan Life Insurence"

— pentru bărbați: $GN = 50 + 0{,}75\,(I + 150) + \frac{V - 20}{4}$ (formula XV)

— pentru femei: $GN = \left[50 + 0{,}75\,(I + 150) + \frac{V - 20}{4} \right] \times 0{,}9$ (formula XVI)

Alte formule diferențiate în funcție de sex, dar care nu operează cu vîrsta, sînt:

— Indicele Broca (I.B.)

— pentru bărbați: $I.B. = \frac{G.A. \times 100}{I - 100}$ (formula XIII)

— pentru femei: $I.B. = \frac{G.A. \times 100}{(I - 100) - \frac{I - 100}{10}}$ (formula XIV)

Scanned with OKEN Scanner

— *Formula Broca modificată*:

— pentru bărbați: $G.N. = I - 100$ (formula XVIII)

— pentru femei: $G.N. = I - 10\,\frac{I - 100}{10}$ (formula XIX)

Introducînd vîrsta (V), dar nediferențiat în funcție de sex, formula Perrault este următoarea:

$$G.N. = I - 100 + \frac{V}{10} \times \frac{9}{10} \quad \text{(formula XVII)}$$

Alte formule derivate din înălțime și greutate, dar care operează cu diferite circumferințe sau suprafețe corporale sînt următoarele:

— înălțimea, greutatea, circumferința pumnului (CP)

$$G.N. = \frac{I - 100 + 4 \times C.P.}{2} \quad \text{sau} \quad \text{(formula XX)}$$

$$G.N. = \frac{I - 100 + 8 \times C.P.}{3} \quad \text{(formula XXI)}$$

— înălțimea, greutatea, circumferința toracelui

$$G.N. = I \times \frac{C.T.}{240} \quad \text{(formula XXII)}$$

— înălțimea, greutatea, suprafața corporală (S.C.)

$$S.C.(m^2) = 0{,}007184(I)^{0{,}725} \times (G.A.)^{0{,}425} \quad \text{(formula XXIII)}$$

Aceasta este ecuația lui Dubois (cit. de 13).

De largă circulație și utilizare sînt tabelele standard ale greutății corporale medii (tabel II.1.10) și ale greutății ideale sau recomandabile (tabelul II.1.11), pe grupe de vîrstă, sex și diferențiate în funcție de morfologia scheletului. Raportarea greutății corporale actuale a unui subiect la greutatea „ideală", „normală" sau „medie" din tabelele standard se face cu ajutorul „greutății corporale relative" (G.R.):

$$G.R. = \frac{G.A.}{G.N.} \times 100 \quad \text{(formula XXIV)}$$

Comentariile asupra corectitudinii și valabilității tabelelor standard le facem în cap. II.1.4.

b. MĂSURAREA PLIULUI CUTANAT

În diagnosticul obezității și cuantificării masei totale a țesutului adipos (MTTA), măsurarea pliului cutanat (P.C.) este fără îndoială un progres, comparativ cu datele prezentate pînă acum (înălțimea și greutatea). Substratul fiziopatologic al acestei orientări este furnizat de faptul că țesutul adipos subcutanat este destul de bine corelat cu țesutul adipos distribuit în alte regiuni ale corpului (Alexander, cit. de 13). Deși afirmația este comentată și chiar infirmată de alți autori, măsurarea pliului cutanat continuă să suscite interesul nu numai în diagnosticul clinic, ci chiar și în cercetarea epidemiologică (18).

TEHNICA MĂSURĂRII P.C.

Pliul cutanat se măsoară cu unul din cele două calipere cunoscute: tipul Harpenden sau tipul Lange. Un pliu cutanat este cuprins între policele și indexul mîinii stîngi în așa fel încît la acest nivel să se găsească numai țesut subcutanat, fără mușchi. Caliperul, care este ținut relaxat în mîna dreaptă, se aplică la 1 cm sub cele două degete, după care se citește cifra indicată pe cadran. Este recomandată cuantificarea succesivă a pliurilor din regiunile (21):

— tricipitală (posterior)
— bicipitală (posterior)
— suprailiacă
— pectoroaxilară
— medioaxilară
— plica cotului.

Persoana care efectuează măsurătorile trebuie să aibă suficientă experiență pentru a obține rezultate reproductibile (21).

IMPORTANȚA MĂSURĂRII PC

Prin măsurarea PC este posibil:
— să se stabilească diagnosticul de obezitate;
— să se cuantifice MTTA.

Diagnosticul de obezitate se stabilește în eventualitatea în care grosimea pliului cutanat tricipital depășește valorile înscrise în tabelele II.1.6.A și II.1.6.B.

Interpretarea se va face în funcție de sex și vîrstă. Seltzer și Mayer (22) au fost aceia care au propus aplicarea acestei metode și, deși nu este lipsită de unele dezavantaje, datorită rapidității și simplității a devenit extrem de facilă.

Tabelul II.1.6.A

Valoarea pliului cutanat tricipital în funcție de sex și vîrstă. Exprimarea rezultatelor se face în milimetri (după Johnston T. O., 23)

Vîrsta (ani)	Bărbați $\bar{x} \pm ES$	Femei $\bar{x} \pm ES$
15—24	8,2±2,3	14,2±3,7
25—34	7,8±1,7	15,8±5,8
35—44	10,8±4,1	15,8±8,0
45—54	10,9±5,7	17,8±3,7
55—64	9,3±6,7	12,2±3,2

Tabelul II.1.6.B

Valoarea min-mă a pliului cutanat (mm) la populația americană („caucazieni"). Peste aceste valori se stabilește diagnosticul de obezitate. Cifrele reprezintă media logaritmică a frecvenței distribuției + deviația standard (după Seltzer și Mayer, 22)

Vîrsta (ani)	Pliul cutanat	
	Bărbați	Femei
5	12	14
6	12	15
7	13	16
8	14	17
9	15	18
10	16	20
11	17	21
12	18	22
13	18	23
14	17	23
15	16	24
16	15	25
17	14	26
18	15	27
19	15	27

Scanned with OKEN Scanner

Cuantificarea grăsimii corporale (MTTA) cu ajutorul pliului cutanat se poate face în două moduri:

— prin aplicarea unor tabele standard (tabel II.1.7) în care, prin calcularea sumei valorilor pliurilor cutanate din patru regiuni, se află valorile procentuale ale MTTA;

Tabelul II.1.7

Echivalentul grăsimii corporale (% greutatea corporală) corespunzător pentru suma a patru pliuri cutanate (biceps, triceps, subscapular, suprailiac), în funcție de sex și vîrstă (după Durnin și Womersley, 24)

Pliul cutanat (mm)	Echivalentul grăsimii corporale (% greutate corporală)							
	Bărbați				Femei			
	17—29	30—39	40—49	peste 50	16—29	30—39	40—49	peste 50
15	4,8				10,5			
20	8,1	12,2	12,2	12,6	14,1	17,0	19,8	21,4
25	10,5	14,2	15,0	15,6	16,8	19,4	22,2	24,0
30	12,9	16,2	17,7	18,6	19,5	21,8	24,5	26,6
35	14,7	17,7	19,6	20,8	21,5	23,7	26,4	28,5
40	16,4	19,2	21,4	22,9	23,4	25,5	28,2	30,3
45	17,7	20,4	23,0	24,7	25,0	26,9	29,6	31,9
50	19,0	21,5	24,6	26,5	26,5	28,2	31,0	33,4
55	20,1	22,5	25,9	27,9	27,8	29,4	32,1	34,6
60	21,2	23,5	27,1	29,2	29,1	30,6	33,2	35,7
65	22,2	24,3	28,2	30,4	30,2	31,6	34,1	36,7
70	23,1	25,1	29,3	31,6	31,2	32,5	35,0	37,7
75	24,0	25,9	30,3	32,7	32,2	33,4	35,9	38,7
80	24,8	26,6	31,2	33,8	33,1	34,3	36,7	39,6
85	25,5	27,2	32,1	34,8	34,0	35,1	37,5	40,4
90	26,2	27,8	33,0	35,8	34,8	35,8	38,3	41,2
95	26,9	28,4	33,7	36,6	35,6	36,5	39,0	41,9
100	27,6	29,0	34,4	37,4	36,4	37,2	38,7	42,6
105	28,2	29,6	35,1	38,2	37,1	37,9	40,4	43,3
110	28,8	30,1	35,8	39,0	37,8	38,6	41,0	43,9
115	29,4	30,6	36,4	39,7	38,4	39,1	41,5	44,5
120	30,0	31,1	37,0	40,4	39,0	39,6	42,0	45,1
125	30,5	31,5	37,6	41,1	39,6	40,1	42,5	45,7
130	31,0	31,9	38,2	41,8	40,2	40,6	43,0	46,2
135	31,5	32,3	38,7	42,4	40,8	41,1	43,5	46,7
140	32,0	32,7	39,2	43,0	41,3	41,6	44,0	47,2
145	32,5	33,1	39,7	43,6	41,8	42,1	44,5	47,7
150	32,9	33,5	40,2	44,1	42,3	42,6	45,0	48,2
155	33,3	33,9	40,7	44,6	42,8	43,1	45,4	48,7
160	33,7	34,3	41,2	45,1	43,3	43,6	45,8	49,2
165	34,1	34,6	41,6	45,6	43,7	44,0	46,2	49,6
170	34,5	34,8	42,0	46,1	44,1	44,4	46,6	50,0
175	34,9					44,8	47,0	50,4
180	35,3					45,2	47,4	50,8
185	35,6					45,6	47,8	51,2
190	35,9					45,9	48,2	51,6
195						46,2	48,5	52,0
200						46,5	48,8	52,4
205							49,1	52,7
210							49,4	53,0

Scanned with OKEN Scanner

— prin determinarea PC în regiunile tricipitală, bicipitală, suprailiacă, pectoroaxilară, medioaxilară și plica cotului, succesiv în dreapta și în stînga (21).

Măsurarea pliului cutanat și cifrele indicate de calipere nu au o valoare absolută. Ele variază mult în funcție de vîrstă, sex, originea etnică, și mai ales de experiența investigatorului, ceea ce îi determină pe unii specialiști să-i limiteze utilizarea (13).

O problemă dificilă este aceea a acurateței valorilor pliului cutanat măsurate la obezi. Deoarece s-a constatat că variabilitatea valorilor este mult mai mare în cazul în care mai mulți medici investigatori măsoară pliul cutanat la obezi comparativ cu normoponderalii, s-a concluzionat că în cuantificarea MTTA prin PC, obezitatea este un factor de limitare a acurateței. La aceasta se mai adaugă observația lui Allen, încă din 1956 (cit. de 18), conform căreia la obezi 2/3 din țesutul adipos este localizat subcutanat, în timp ce la normoponderali, în aceeași regiune topografică, țesutul adipos este reprezentat doar de 1/3 din MTTA.

În efortul de a ameliora estimarea MTTA prin PC, valorile acestuia au fost corelate cu diverși parametri. Astfel:

— Clemente și colab. (25), comparînd statistic PC, MTTA măsurată cu K^{40} și raportul $G.A./I^2$ (indicele masei corporale — IMC) găsește că la femei, MTTA (K^{40}) corelează cu IMC prin $r = 0{,}909$, iar dacă se determină 4 PC acesta devine $r = 0{,}927$. Fenomenul este mai pregnant la bărbați, unde prin PC ameliorarea coeficientului „r" este mai semnificativă.

— Crook și colab. (26) stabilesc că PC subscapular corelează mai bine cu MTTA (K^{40}) decît PC tricipital. La aceeași concluzie ajung și alți autori. Spre deosebire de aceștia, Hermensen și Von Döbeln (27) găsesc o mai bună corelație cu MTTA a PC subscapular și abdominal.

— Pariskova și Buzkova (28) găsesc următoarele corelații ale diferitelor PC cu MTTA:

- $r = 0{,}43$ pentru PC tricipital
- $r = 0{,}56$ pentru PC subscapular
- $r = 0{,}67$ pentru PC suprailiac
- $r = 0{,}59$ pentru PC bicipital.

— Pliul cutanat corelează invers cu densitatea corporală: Brozek și Keys (cit. de 18) stabilesc un coeficient de 0,857 pentru tineri și 0,682 pentru vîrstnici în cazul comparației PC toracic cu valorile rezultate prin cîntărirea subacvatică.

c. CIRCUMFERINȚE ȘI DIAMETRE

S-a încercat evaluarea grăsimii corporale cu ajutorul unor diametre sau distanțe între puncte anatomotopografice bine stabilite, cum ar fi:

— distanța biacromială;
— distanța bideltoidiană;
— distanța biiliacă;
— distanța bitrohanteriană.

S-au stabilit formule prin care se poate aprecia grăsimea corporală plecîndu-se de la valorile „standard" ale acestor parametri. S-a alcătuit chiar

și o somatogramă, cu care se compară datele obținute la un subiect dat, dar care este lipsită de valoare practică (13).

De un interes crescut sînt cercetările lui Vague și colab. (29, 30), care demonstrează că estimarea grăsimii corporale poate fi efectuată cu ajutorul valorilor pliului cutanat măsurat în partea proximală a brațului și coapsei, concomitent cu circumferința membrelor la același nivel. Autorii propun utilizarea următorilor parametri adipomusculari:

— raportul $BAMR^{+}$: $\frac{\text{PC brahial}}{\text{circumferința brahială}}$

— raportul $FAMR^{++}$: $\frac{\text{PC femural}}{\text{circumferința femurală}}$

— raportul: BAMR/FAMR: B/F AMR

— media BAMR și FAMR: MAMR

Cuantificarea procentuală a masei adipoase (MAP^{+++}) se poate realiza astfel:

$$MAP\ (\%) = AMR \times 0{,}80 \times 0{,}92$$

unde: 0,80 = procentajul de grăsime în țesutul adipos
0,92 = densitatea grăsimii.

Cuantificarea masei adipoase (MTTA) este posibilă prin formula:

$$MTTA = GA \times MAP$$

unde: GA = greutatea actuală (a subiectului)

În tabelul II.1.8. redăm valoarea acestor parametri la subiecți normali, bărbați și femei cu vîrste cuprinse între 25 și 30 de ani. Analiza lui permite concluzia că la femei țesutul adipos de la coapse este mai bine reprezentat comparativ cu brațul, în timp ce la bărbat fenomenul este invers.

Tabelul II.1.8

Valorile indicilor adipomusculari

BAMR: raportul adipomuscular brahial; FAMR: raportul adipomuscular femural; B/F—AMR: raportul $\frac{BAMR}{FAMR}$. Cifrele caracterizează subiecți normali cu vîrsta cuprinsă între 25—30 ani (după Vague și colab., 29,30)

Indicii adipomusculari	B	F
BAMR	0,21	0,48
FAMR	0,19	0,63
B/F AMR	1,10	0,77

Pentru a determina valoarea critică la care masa adipoasă devine patogenă, Vague și colab. (31) introduce noțiunea de „excesul masei adipoase patogene" (PEFM: „patogenic exces fat mass"):

$$PEFM = (MTTA \times B/F - AMR^{2}) - (MTTA_{N} \times B/F - AMR^{2}_{N})$$

* BAMR: „brachial adipo-muscular ratio"
** FAMR: „femural adipo-muscular ratio"
*** MAP: masa adipoasă procentuală

Scanned with OKEN Scanner

Formula reflectă de fapt scăderea produsului dintre masa adipoasă și raportul AMR^2 de la normali, din același produs calculat la bolnavul studiat.

Un alt parametru folosit de Vague și colab. (31) este: „excesul maxim al masei adipoase patogene (PMEFM: "patogenic maximum exces fat mass").

$$PMEFM = \left(MTTA \times B/F - AMR^2 \times \frac{G.\ max.}{G.\ act.} \right) - (MTTA_N \times B/F - AMR_N^2)$$

S-au propus și alte formule în care se folosesc diferite diametre. Astfel, formula lui Wilmore și Behnke (32, 33):

$$MSC = 40{,}99 + 1{,}0435 \times GA - 0{,}6734 \times CA$$

unde: MSC = masa slabă a corpului (kg)
GA = greutatea actuală (kg)
CA = circumferința abdominală (cm)

În fig. II.1.4. redăm unele date antropometrice referitoare la comportamentul adipos și muscular al brațului conform datelor lui Butterworth și

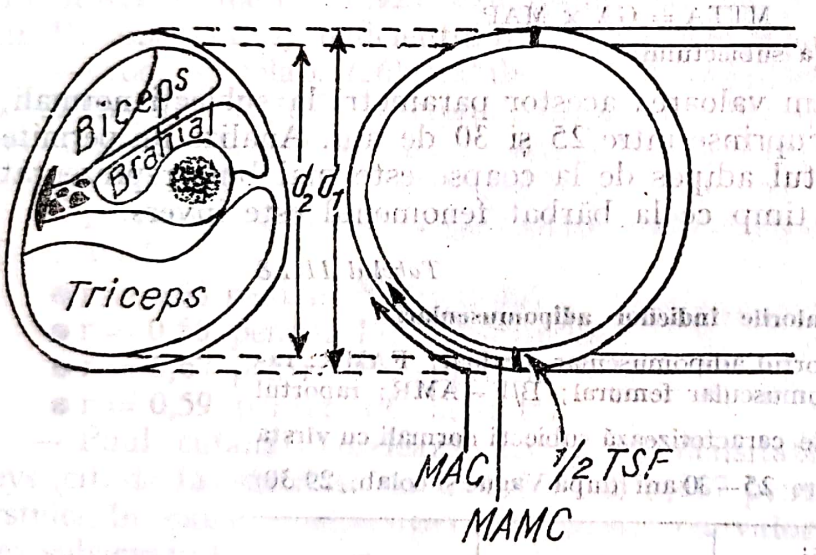


Fig. II.1.4. — Antropometria musculară și adipoasă a brațului (după Butterworth și Blackburn, cit. de 35).

Calculul circumferinței musculare (Jumătatea superioară a brațului); C_1 = circumferința 1/2 superioare a brațului; S = pliul cutanat tricipital (cm); d_1 = diametrul brațului (cm); d_2 = diametrul muscular (cm); S=2 x grăsimea subcutanată $= d_1 - d_2$; $C_1 - \pi d_1$; C_2 (circumferința mușchilor) $= \pi d_2$; $= \pi [d_1 - (d_1 - d_2)]$; $= \pi d_1 - \pi(d_1 - d_2)$; $= C_1 - \pi S$.

Tabel fig. II. 1. 4

Parametri	Sex	Normal	> 90% normal	90 — 60% normal	< 60% normal
Circumferința brațului: MAC (adulți) cm	B	29,3	⩾26,3	26,3—17,6	⩽17,6
	F	28,5	>25,7	25,7—17,1	<17,1
Circumferința musculară: MAMC (adulți) cm	B	25,3	>22,8	22,8—15.2	⩽15,2
	F	23,2	>20,9	20,9—13,9	⩽13,9
Pliul cutanat tricipital: TSF (adulți): mm	B	12,5	>11,3	11,3—7,5	<7,5
	F	16,5	>14,9	14,9—9,9	<9,9

Blackburn, citate de Rudman (35). În acest caz, se operează cu circumferința brațului, pliul cutanat tricipital și diametrul brațului, conform formulelor redate.

d. DETERMINAREA SOMATOTIPULUI

Somatotipizarea conform concepției lui Sheldon, adică determinarea tipului endo-, ecto- sau mezomorf, deși interesantă nu prezintă un interes practic deosebit în diagnosticul obezității (13).

C. DETERMINĂRI DENSIMETRICE

Măsurătorile densimetrice ale corpului uman au fost folosite pentru determinarea grăsimii corporale încă din anul 1942 de către Behnke (cit. de 13). Din punct de vedere tehnic, procedeul este destul de complicat deoarece este necesară:

— cîntărirea subiectului în aer (greutatea actuală) (GA);
— determinarea volumului rezidual (Vr);
— cîntărirea subiectului în submersia completă (GSM).

Densitatea corpului și gravitatea specifică se calculează din formula standard a lui Goldman și Buskirk (cit. de 32):

$$D = \frac{GA}{\left[\frac{GA - GSM}{DA} + Vr\right]}$$

$$GS = \frac{D}{DA}$$

unde: D = densitatea corpului
GS = gravitatea specifică
GA = greutatea actuală
GSM = greutatea corpului în submersia totală
DA = densitatea apei
Vr = volumul rezidual

Grăsimea corporală procentuală (MTTA%) se calculează cu ajutorul următoarelor formule:

$$MTTA\% = \left(\frac{5{,}548}{GS} - 5{,}044\right) \times 100 \quad \text{(Rathbun și Pace, cit. de 32)}$$

$$MTTA\% = \left(\frac{4{,}570}{D} - 4{,}142\right) \times 100 \quad \text{(Brozek și colab., cit. de 32)}$$

$$MTTA\% = \left(\frac{4{,}950}{D} - 4{,}500\right) \times 100 \quad \text{(Siri, cit. de 32)}$$

Scanned with OKEN Scanner

MTTA% = 5,783 + 0,153 (PC tricipital + PC scapular + PC abdominal + PC supra-iliac) (Yuhasz, cit. de 32)

În continuare, se poate calcula masa slabă a corpului (MSC):

MSC = (GA − GA × MTTA%) (Wilmore și Behnke — 32).

În anul 1971, Wakat și colab. (34) propun formule care operează cu volumul, greutatea și densitatea corporală:

$$V = 1{,}015 \times GA - 4{,}937$$

$$D = \frac{GA}{1{,}014 \times GA - 4{,}837}$$

$$MTTA\% = 52{,}67 - \frac{2\,454{,}38}{GA}$$

sau

$$MTTA\% = \frac{(GA - 46{,}6) \times 52{,}67}{GA}$$

Deși densimetria ridică serioase probleme din punct de vedere tehnic, atunci cînd acestea sînt depășite rezultatele furnizate sînt se pare destul de fidele, iar din punct de vedere statistic corelează cel mai bine cu valorile pliului cutanat și indicele masei corporale (GA/I^2) (15). În ciuda netelor avantaje, metoda nu este scutită de severe critici (18).

În tabelul II.1.9. redăm, după Grande (18), valorile masei adipoase procentuale (MTTA%) la diferite grupuri de bărbați, furnizate de formulele

Tabelul II.1.9

Valorile masei grase procentuale (MTTA%) la diferite grupuri de bărbați. Măsurători prin metoda densimetrică și prin formulele lui Wakat (simplificat după Grande, 18)

Autorii	Subiecții			MTTA%	
	Nr.	Vîrsta medie (ani)	Greutatea medie (kg)	Densimetrie	Formula Wakat
Brozek (1963)	21	24	65,9	8,5	15,4
	16	25	95,2	29,9	26,9
McMilan (1965)	24	18—22	68,5	10,7	16,8
Wilmore și Behnke (1968)	54	22	74,1	15,4	19,5
Keys (1973)	58	21,9	73,8	14,4	19,4
	115	49,8	76,3	20,5	20,5

lui Wakat, comparativ cu metoda densimetrică. În fig. II.1.5., alcătuită după Bray (13), este expusă compoziția procentuală a compartimentelor

corpului uman la o femeie normoponderală de 25 ani. Valorile au fost obținute prin aplicarea metodei densimetrice și a diluției izotopice.

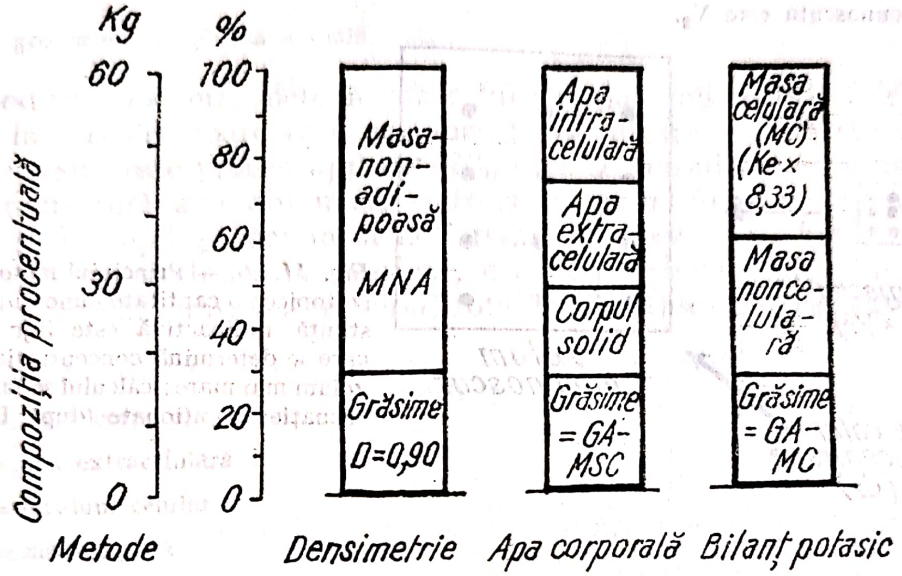


Fig. II.1.5. — Aprecierea procentuală a compartimentelor corpului uman prin metoda densimetrică, bilanțul hidric și potasic.

[MSC=masa slabă a corpului („lean body mass"); GA=greutatea actuală a corpului; Ke=potasiul de schimb; MC=masa celulară (după Bray, 13)].

D. TEHNICI DILUȚIONALE

Dacă considerăm corpul uman ca fiind format din trei compartimente celulare: apa, masa celulară și masa grasă (adipoasă), prin determinarea primelor două se poate calcula cel de-al treilea compartiment, conform formulei de principiu (21):

masa adipoasă = greutatea corporală — (masa celulară + apa extracelulară + țesutul de susținere)

— Țesutul de susținere, adică țesutul osos este apreciat din tabelele standard.

— Masa celulară este măsurată prin cuantificarea potasiului total sau a apei intracelulare.

— Apa extracelulară este evaluată prin metoda insulinei sau a manitolului.

Tehnicile diluționale izotopice, care investighează acești parametri sau compartimente, se bazează pe principiul expus în figura II.1.6. (13):

— se injectează un „marker" de concentrație (C_1) și volum (V_1) cunoscute, acordîndu-se un timp suficient pentru a se produce un echilibru între compartimentele corporale:

— ulterior, se recoltează o probă de sînge, urină sau alt lichid în care „markerul" s-a diluat (C_2). Calculul se bazează pe ecuația:

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

în care necunoscuta este V_2.

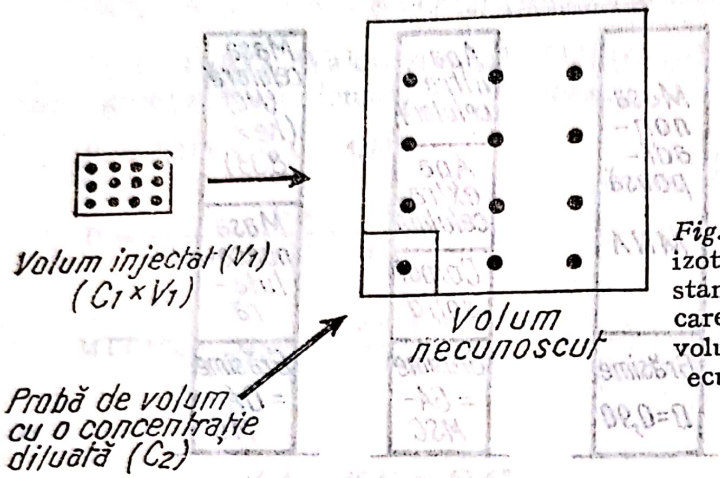


Fig. II.1.6. — Principiul metodei diluției izotopice: o cantitate cunoscută de substanță radioactivă este injectată, după care se determină concentrația sa într-un volum mai mare; calculul se face conform ecuației menționate (după Bray, 13).

$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$

Mai frecvent, se utilizează trei tehnici diluționale izotopice: bilanțul hidric, bilanțul potasic, cuantificarea masei grase cu ciclopropan sau kripton.

a. DETERMINAREA APEI CORPORALE TOTALE

Pentru estimarea apei corporale se utilizează patru metode:

— injectarea de antipirină (Johnston și Bernstein în 1955);

— infuzia de uree care difuzează rapid în spațiul hidric (Mc Cance și Widdowson în 1951, cit. de 13);

— administrarea de oxid de deuteriu (Walsch, 1968, cit. de 18);

— administrarea izotopilor apei (Gundersen și Shen în 1966, cit. de 13).

În ultimii ani, marcarea apei cu D_2O și tritiu a permis înlocuirea aproape în totalitate a primelor două proceduri. Pentru a calcula grăsimea corporală se vor parcurge următoarele etape exploratorii (13):

— apa radioactivă se administrează pe cale orală sau intravenoasă, într-o cantitate cunoscută;

— concentrația apei marcate este măsurată în plasma recoltată la interval de 2 și 4 ore;

— apa corporală totală este exprimată în litri, deoarece ea reprezintă 72% din greutatea țesutului slab (masa slabă a corpului); prin împărțirea volumului apei corporale totale la 0,72 se estimează masa slabă a corpului (fig. II.1.4).

— grăsimea corporală totală (MTTA) se calculează deci prin formula:

$$MTTA = GA - \frac{\text{apa corporală totală}}{0{,}72}$$

GA = greutatea corporală actuală.

În mod neîndoielnic, metoda poate furniza date nu tocmai fidele datorită unor factori de eroare care pot surveni în oricare din etapele descrise. Unul din aceștia este procentajul de 72% care se consideră (în urma calculelor) că reprezintă apa din masa slabă a corpului. Această valoare poate fi mai mare la copil și mai mică la vîrstnici și obezi (13). Este posibil ca volumul apei extracelulare să varieze, ceea ce a determinat calculul său separat. În acest caz, grăsimea corporală totală (MTTA) se calculează astfel (18):

$$MTTA = M - (E + C + B)$$

unde: M = masa corporală totală
E = apa extracelulară
C = reziduul celular
B = masa osoasă

Apa extracelulară se determină cu ajutorul spațiului de tiocianat, conform formulei (18):

E (kg) = Spațiul de tiocianat (litri) × 0,7028

Cuantificarea apei corporale totale poate fi combinată cu determinarea densității corporale. În acest caz, MTTA se calculează conform formulei lui Siri (cit. de 18):

$$MTTA = \frac{2{,}057}{D} - 0{,}786\,a - 1{,}286$$

unde: MTTA = masa totală a țesutului adipos (grăsimea corporală totală)
a = fracțiunea apei
D = densitatea corporală

b. BILANȚUL POTASIC

Deoarece potasiul se găsește practic numai în celule, cuantificarea sa oferă posibilitatea estimării masei celulare corporale și, prin extindere, a masei corporale non-adipoase (18). În principiu, se divide conținutul total de K al corpului la concentrația K din masa non-adipoasă. În felul acesta, aflăm valoarea masei non-adipoase (kg). Scăzînd-o din greutatea corporală totală determinăm masa adipoasă totală (8).

Cuantificarea potasiului corporal se face prin:

— determinarea K de schimb cu ajutorul K^{42};

— determinarea K^{40}, care reclamă aparatură și personal de înaltă calificare, avînd totodată o valoare redusă la obezi.

Deşi foarte laborioase, metodele bazate pe cuantificarea bilanţului potasic se pare că nu ne oferă date mai fidele în comparaţie cu cele descrise anterior (13).

Aprecierea masei celulare mai poate fi făcută şi cu ajutorul creatinei-C^{14} (Bowdoin şi Meador, cit. de 13).

c. CUANTIFICAREA DIRECTĂ A GRĂSIMII CU AJUTORUL CICLOPROPANULUI SAU A KRIPTONULUI[85]

Prin utilizarea ciclopropanului sau kriptonului[85], Lesser şi colab. (cit. de 13) stabilesc că la bărbaţii tineri grăsimea corporală variază între 9,7—27,3% (media 18,3%), la bărbaţii vîrstnici ea crescînd la 20,8—30,9% (media 26,3%). La femeile tinere, media grăsimii corporale este de 23,7%, pentru ca la femeile vîrstnice să crească la 36,5% (13).

Deoarece ciclopropanul necesită pentru echilibrare compartimentală între 6 şi 9 ore, metoda nu este prea des utilizată.

E. ALTE METODE

a. INVESTIGAŢIA RADIOLOGICĂ

Utilizarea razelor X în estimarea ţesutului adipos se bazează pe faptul că acesta are o densitate diferită de muşchi şi piele (13). Carn (1956), Tanner (1965) (cit. de 13) stabilesc existenţa unei foarte bune corelaţii între datele furnizate de metoda radiologică şi măsurarea pliului cutanat.

b. UTILIZAREA ULTRASUNETELOR

Folosirea ultrasunetelor este cea mai recentă metodă aplicată în studiul compoziţiei corpului uman (Booth şi colab., 1966; Alsmeyer şi colab., 1963 etc.) (cit. de 13). Tehnica constă din plasarea unui generator de ultrasunete peste tegumente şi măsurarea undelor de reflecţie. Autorii citaţi evidenţiază o foarte bună corelaţie cu datele furnizate prin măsurarea pliului cutanat.

II.1.4. DEFINIŢIA ŞI CLASIFICAREA OBEZITĂŢII

A. SEMNIFICAŢIA TERMENILOR

Pe cît de simplă în aparenţă, pe atît de complexă în profunzime, definiţia obezităţii ridică în continuare serioase probleme chiar şi specialiştilor versaţi. Pentru înţelegerea tematicii, considerăm ca foarte necesară precizarea semnificaţiei termenilor utilizaţi.

a. GREUTATEA MEDIE

Termenul de „greutate corporală medie" se referă la valoarea medie a greutăţii (kg) măsurată la grupe populaţionale foarte largi, defalcate în funcţie de vîrstă şi sex (tabelul II.1.10).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.1.10

Greutatea medie în funcție de talie și vîrstă

Înălțimea (în pantofi) cm*	Greutatea în kg* (îmbrăcăminte ușoară)**					
	Vîrsta 20 la 40	Vîrsta 25 la 29	Vîrsta 30 la 39	Vîrsta 40 la 49	Vîrsta 50 la 59	Vîrsta 60 la 69
Bărbați						
158	58,1	60,8	62,1	63,5	64,4	63,0
160	59,9	62,6	64,0	65,3	65,8	64,4
163	61,7	64,0	65,8	67,1	67,6	66,2
165	63,0	65,3	67,6	69,9	69,4	68,0
168	64,4	67,1	69,4	70,8	71,2	69,9
170	65,8	68,5	71,2	73,0	73,5	72,1
173	67,6	70,3	70,0	74,8	75,3	73,9
175	69,4	72,1	74,8	76,7	77,1	76,2
178	71,2	73,9	77,1	78,9	79,4	78,5
180	73,0	75,7	78,9	80,7	81,6	80,7
183	75,3	78,0	81,2	83,0	83,9	83,0
185	77,1	80,3	83,0	84,8	85,7	85,3
188	78,9	82,6	85,3	87,1	88,0	87,5
191	80,7	84,4	87,5	89,4	90,3	89,8
193	82,1	86,2	90,3	92,1	93,0	92,5
Femei						
147	46,3	48,5	52,2	55,3	56,7	57,6
150	47,6	49,9	53,1	56,2	57,6	58,5
152	49,0	51,3	54,4	57,6	59,0	59,4
155	50,8	52,6	55,8	59,0	60,3	60,8
158	52,2	54,0	57,2	60,3	61,7	62,1
160	53,5	55,3	58,5	61,7	63,5	64,0
163	54,9	56,7	59,9	63,5	65,3	65,8
165	56,7	58,5	61,2	64,9	67,1	67,6
168	58,5	60,3	63,0	66,7	68,9	69,4
170	59,9	61,7	64,4	68,5	70,8	71,2
173	61,7	63,5	66,2	70,3	72,6	73,0
175	63,5	65,3	68,0	72,1	74,4	74,8
178	65,3	67,1	69,9	74,4	76,7	x
180	67,6	69,4	72,1	76,7	78,9	x
183	69,9	71,7	74,4	78,9	81,6	x

* Înălțimea tocului de 2,5 cm pentru bărbați și 5 cm pentru femei
** Îmbrăcămintea permisă: 3,2—4,1 kg pentru bărbați și 1,8 la 2,7 kg pentru femei

Datele furnizate de "The build and blood presure study" în 1959 sînt, se pare, destul de complexe și complete. Ele cuprind greutatea medie rezultată din investigarea a 5 milioane de persoane din S.U.A. și Canada în perioada 1935—1957 (37). Deși prin anvergura cercetării datele au un suport științific cert, se aduc critici legate în special de acuratețea și universalitatea valabilității lor. Acestea sînt:

— deși eșantionul populațional este foarte larg, el nu poate fi reprezentativ pentru toată populația globului; ca atare extrapolarea datelor ar trebui evitată;

Scanned with OKEN Scanner

— cîntăririle au fost efectuate în condiții nu tocmai corecte, deoarece subiecții erau îmbrăcați sumar, valoarea în kg a echipamentului fiind evaluată la 3—4 kg pentru bărbați și 1,8—2,7 kg pentru femei;

— aceleași elemente de incorectitudine sînt semnalate și în cazul măsurării înălțimii, întrucît subiecții au fost încălțați, grosimea tocului fiind apreciată la 2,5 cm pentru bărbați și 5 cm pentru femei.

Așa cum este și firesc, greutatea medie caracterizează un anumit grup populațional, furnizînd indirect date asupra condițiilor ecologice, socio-economice, culturale și mai ales legate de comportamentul alimentar al eșantionului respectiv. Ar fi total greșit să credem că valorile greutății medii definesc un anumit subiect, motiv pentru care compararea greutății individuale cu cea medie este nu numai lipsită de valoare, dar chiar contraindicată.

b. GREUTATEA IDEALĂ

Termenul de „greutate ideală" sau „greutate recomandabilă" definește acea greutate care concordă cu cea mai mare speranță de viață (37—39). Valorile greutății ideale au fost stabilite în S.U.A. prin urmărirea a milioane de oameni înscriși pe listele Companiilor de asigurare pe viață. „Metropolitan Life Insurance Company" a publicat în 1959 cunoscutele tabele care conțin aceste rezultate (tabelele MLI), cu referință la bărbații și femeile în vîrstă de peste 25 ani, defalcate în funcție de scheletul ușor, mediu sau greu (tabelul II.1.11)

Referitor la metodologia de lucru, precizăm că:

— măsurarea greutății corporale și a înălțimii comportă aceiași factori de eroare ca cei descriși în cadrul greutății medii, motiv pentru care cifrele indicate sînt superioare greutății ideale;

— încadrarea unui subiect în funcție de tipul scheletului se face astfel:

- circumferința încheieturii pumnului > 20 cm = schelet greu;
- circumferința încheieturii pumnului 16—20 cm = schelet mediu;
- circumferința încheieturii pumnului < 16 cm = schelet ușor.

— Cifrele limitei superioare din grupul cu scheletul mediu sînt utilizate mai frecvent în practica medicală.

— Exceptînd faptul că valorile se referă la subiecți în vîrstă de peste 25 ani, parametrul „vîrstă" nu mai este operant în continuare sau, cu alte cuvinte, greutatea ideală nu variază cu vîrsta.

Criticile aduse tabelelor MLI sînt în mare parte asemănătoare cu cele expuse la greutatea medie:

— evaluarea greutății și înălțimii nu este întrutotul corectă;

— criteriile de apreciere a tipului scheletului sînt insuficiente;

— se pare că eludarea vîrstei este totuși o greșeală;

— extrapolarea datelor la alte grupe populaționale, în special europene, nu ar trebui să fie recomandată.

În ciuda acestor critici, greutatea ideală are o importanță aparte în evaluarea ponderală. Ea este considerată ca o greutate de referință, fiind utilizată în acest sens în diagnosticul și definirea obezității în majoritatea țărilor.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.1.11

Greutatea „ideală" calculată în funcție de normele „Metropolitan Life Insurance Company"

Înălțimea (în pantofi)* cm	Greutatea în kg (îmbrăcăminte ușoară)**		
	Schelet lejer	Schelet mediu	Schelet greu
Bărbați			
157	50,8 la 54,4	53,5 la 58,5	57,1 la 64,0
160	52,2 la 55,8	54,9 la 60,3	58,5 la 65,3
163	53,5 la 57,2	56,2 la 61,7	59,9 la 67,1
165	54,9 la 58,5	57,6 la 63,0	61,2 la 68,9
168	56,2 la 60,3	59,0 la 64,9	62,6 la 70,8
170	58,1 la 62,1	60,8 la 66,7	64,4 la 73,0
173	59,9 la 64,0	62,6 la 68,9	66,7 la 75,3
175	61,7 la 65,8	64,4 la 70,8	68,5 la 77,1
178	63,5 la 68,0	66,2 la 72,6	70,3 la 78,9
180	65,3 la 69,9	68,0 la 74,8	72,1 la 81,2
183	67,1 la 71,7	69,9 la 77,1	74,4 la 83,5
185	68,9 la 73,5	71,7 la 79,4	76,2 la 85,7
188	70,8 la 75,8	73,5 la 81,6	78,5 la 88,0
191	72,6 la 77,6	75,7 la 83,9	80,7 la 90,3
193	74,4 la 79,4	78,0 la 86,2	82,6 la 92,5
Femei			
147	41,7 la 44,5	43,5 la 48,5	47,2 la 54,0
150	42,6 la 45,8	44,5 la 49,9	48,1 la 55,3
152	43,5 la 47,2	45,8 la 51,3	49,4 la 56,7
155	44,9 la 48,5	47,2 la 52,6	50,8 la 58,1
157	46,3 la 49,9	48,5 la 54,0	52,2 la 59,4
160	47,6 la 51,3	49,9 la 55,3	53,5 la 60,8
163	49,0 la 52,6	51,3 la 57,2	54,9 la 62,6
165	50,3 la 54,0	52,6 la 59,0	56,7 la 64,4
168	51,7 la 55,8	54,4 la 61,2	58,5 la 66,2
170	53,5 la 57,6	56,2 la 63,0	60,3 la 68,0
173	55,3 la 59,4	58,1 la 64,9	62,1 la 69,9
175	57,2 la 61,2	59,9 la 66,7	64,0 la 71,7
178	59,0 la 63,5	61,7 la 68,5	65,8 la 73,9
180	60,8 la 65,3	63,5 la 70,3	67,6 la 76,2
183	62,6 la 67,1	65,3 la 72,1	69,4 la 78,9

* Înălțimea toculuí de 2,5 cm pentru bărbați și 5 cm pentru femei
** Îmbrăcămintea permisă: 3,2—4,1 kg pentru bărbați și 1,8—2,7 kg pentru femei

c. GREUTATEA RELATIVĂ

Greutatea relativă se referă la deviațiile greutății corporale raportate la o greutate „standard" (13). Am discutat mai înainte că greutatea de referință este cea „ideală" sau „recomandabilă". Totuși, unii autori folosesc și greutatea medie deoarece aici se operează cu factorul vîrstă (13).

Greutatea relativă se exprimă în procente, care se calculează prin formula XXIV. (tabelul II:1.4.). S-au propus și nomograme în acest sens (Knussmann, 1972).

d. GREUTATEA NORMALĂ

Termenul de greutate normală este folosit cu sensuri diferite: mulți îl consideră identic cu „greutatea ideală", alteori așa-zisa greutate normală se calculează cu ajutorul formulelor redate în tabelul II.1.4. Mai frecvent utilizată este formula Lorentz (formula XI și XII) în Europa și formulele MLI (formulele XV și XVI) în S.U.A.

Pentru aprecierea greutății normale, se mai utilizează și anumiți indici redați în formulele II—X, XIII, XIV sau valorile furnizate de măsurarea pliului cutanat. Cuantificarea MTTA prin metodele descrise poate fi de asemenea folosită pentru estimarea ponderei, la fel ca și parametrii propuși de Vague.

e. STANDARDELE OBEZITĂȚII

În funcție de greutatea ideală (mai exact greutatea ideală procentuală GIP) și indicele masei corporale (IMC: G/I^2), s-au calculat standardele obezității care sînt redate în tabelul II.3.3.

Considerăm necesară detalierea unor aspecte:

● Greutatea recomandabilă medie este calculată din tabelele greutății ideale ale "Society of Actuaries", conform conferințelor asupra obezității din 1973 și 1978 în cadrul „Centrului Internațional Fogarty" aparținînd „Institutului Național de Sănătate" (NIH) din Bethesda (S.U.A.) (44).

● Greutatea acceptabilă este reprezentată de limitele între care variază greutatea recomandabilă probabil în funcție de vîrstă sau de alți parametri, fără a se face o corelație precisă cu aceștia (45).

● Limita inferioară a greutății corporale de la care se etichetează obezitatea reprezintă 120% din greutatea recomandabilă medie, corespunzător la un indice al masei corporale de 27 pentru bărbați și 25 pentru femei. Considerăm utilă această defalcare în funcție de sex (44). Nu opiniem pentru orientarea lui Bray (45), care fixează limita inferioară a obezității la un indice al masei corporale de 30 atît pentru femei, cît și pentru bărbați. Aceasta ar corespunde la valori ale greutății corporale cu totul de neacceptat. Astfel, un bărbat cu înălțimea de 180 cm ar deveni obez abia la 97 kg, iar o femeie cu înălțimea de 170 cm ar fi etichetată ca obeză la o greutate de 87 kg.

● Supraponderea este greutatea corporală care variază între limita superioară a greutății acceptabile și limita inferioară a obezității (45).

B. DEFINIȚIA OBEZITĂȚII

Cuvîntul „obezitate" provine din limba latină unde „obesitas", care derivă din „ob edo, ob edere", înseamnă „a mînca în exces", „a mînca mult și lacom" (4).

Definiția completă a obezității operează cu mai multe criterii:

— logic este să definim obezitatea prin țesut adipos excedentar în organism sau cu alte cuvinte „prea multă grăsime în corp" (1);

Scanned with OKEN Scanner

— aceasta are drept consecință creșterea greutății corporale, care constituie un alt parametru definitoriu al obezității;
— alte avataruri ale excesului de grăsime și a celui ponderal sînt legate de modificarea condiției estetice a subiectului;
— de alterarea condiției biologice, apariția unor afecțiuni pentru care obezitatea este de fapt un factor de risc.

Primul criteriu — excesul de grăsime — deși cel mai definitoriu, deoarece reprezintă de fapt substratul morfopatologic al bolii, este și cel mai greu de pus în evidență. Am arătat în capitolul anterior că este dificil de cuantificat masa totală a țesutului adipos (MTTA). Desigur, sînt formule derivate din măsurătorile antropometrice:
— pliul cutanat și MTTA
— formulele lui Vague
dar acestea cuprind factori de eroare adesea destul de importanți. Determinările densimetrice și tehnicile diluționale, deși mai fidele, sînt deosebit de laborioase, nefiind luate în considerare în diagnosticul curent al obezității.

Afirmația este valabilă și în cazul investigației radiologice și al utilizării ultrasunetelor.

Al doilea criteriu de definire este creșterea greutății corporale cu 20% peste greutatea ideală (recomandabilă) sau normală. Cifra de 20% reprezintă limita inferioară de la care se ia în considerare obezitatea. Este deci o greutate relativă, raportată la tabelele standard—în cazul nostru tabelele MLI. Totuși sînt autori care consideră obezitatea instalată la valori de + 10% din greutatea ideală (40), iar alții doar la + 30% (Meyer, cit. de 40).

Majoritatea autorilor admit cifra dată ca limită inferioară a obezității, normoponderea fiind ± 10%, în timp ce diferența de + 10— + 20% se etichetează ca suprapondere (3, 4, 6, 13, 16, 41). Aceste cifre sînt valabile și pentru așa-numita „greutate normală" calculată prin formule.

Modificarea condiției estetice a subiectului nu considerăm că trebuie să constituie un criteriu important de definire a obezității. Fără îndoială, obezul este interesat în ameliorarea condiției sale estetice, dar a face din aceasta un scop „princeps" este o exagerare, la fel ca și încercarea de a enunța o „definiție estetică" sau „psiho-socială" a obezității (40).

Mai important ni se pare nouă așa-numitul „criteriu medical", fără a fi de acord cu „definiția medicală a obezității". Subscriem total la ideea — și în cele ce urmează vom demonstra acest lucru — că obezitatea este, fie asociată, fie constituie un factor de risc pentru anumite boli. În acest caz, scăderea ponderală ameliorează starea bolnavului.

În concluzie:

Obezitatea se definește prin creșterea cantității de țesut adipos și grăsime, ceea ce are drept consecință: creșterea ponderală cu > 20% din greutatea ideală și/sau normală, alături de afectarea condiției estetice, psiho-sociale și biologice a subiectului.

Nu considerăm utile defalcările definițiilor în: „medicale, statistice, estetice, fiziologice" (41). Acestea, deși conțin elemente definitorii valoroase — incluse de fapt și în definiția noastră enunțată mai sus — nu pot fi acceptate independent. Astfel, considerăm că niciodată în clinică nu vom diagnostica

un bolnav ca „obez medical", „obez psiho-social", „obez statistic", sau „obez fiziologic". Faptul că mulți obezi se prezintă la medic considerînd că plusul ponderal le-a modificat forma corpului nu trebuie să fie un argument pentru a defini obezitatea raportat doar la acest criteriu, știut fiind că modificările estetice sînt cele mai puțin malefice consecințe ale bolii.

C. CLASIFICAREA OBEZITĂȚII

De-a lungul anilor au fost propuse lumii medicale numeroase clasificări ale obezității. Numărul lor mare trădează, în ultimă instanță, serioase lacune în taxonomia bolii — aspect care, de fapt, nu este elucidat fără echivoc nici astăzi.

În tabelele II.1.12, II.1.13 și II.1.14, sînt redate cele mai importante tentative de clasificare. Sistematizîndu-le, remarcăm următoarele (13):

— unele sînt clasificări descriptive (Noorden, 1900; Bauer, 1945; Zondek, 1923; Jarlov, 1932; Rony, 1940; Vague, 1953);

Tabelul II.1.12

Tabel sinoptic cu diferite clasificări ale obezității (modificat după Bray, 13)

Autorul	Clasificarea
1. Noorden (1900)	● exogenă ● endogenă
2. Bauer (1923)	● tip Rubens ● tip Breeches ● obezitatea jumătății superioare a corpului ● obezitatea jumătății inferioare a corpului
3. Zondek (1926)	● alimentară ● endocrină (tiroidiană, pituitară, genitală, pineală, pancreatică) ● localizată (lipomatoză)
4. Jarlov (1932)	● hipertrofică — difuză ● pletorică ● mixematoidă ● lipomatoidă
5. Rony (1940)	● forme specifice (hipotalamică, pituitară, suprarenală, tiroidiană) ● esențială ● mixtă
6. Vague (1956)	● ginoidă ● androidă ● mixtă
7. Mayer (1960)	● metabolică (corespuzător fazei statice) ● de reglare (corespunzător fazei dinamice)

Tabelul I.1.12 (continuare)

Autorul	Clasificarea
8. Moore și colab. (1963)	● Obezitate cu raportul $\frac{\text{apa corporală totală}}{\text{greutate corporală}}$: redus iar raportul $\frac{\text{apa intracelulară}}{\text{apa corporală totală}}$: crescut Deci cu creșterea masei celulare total ● Obezitate cu raportul $\frac{\text{apa corporală totală}}{\text{greutate corporală}}$: redus iar raportul $\frac{\text{apa intacelulară}}{\text{apa corporală totală}}$ redus Deci cu reducerea masei celulare totale (sau neafectarea ei
9. Kemp (1966)	● infantilă ● a adultului tînăr ● de sarcină ● de maturitate
10. Hirsch și Knittle (1970)	● hipercelulară ● normocelulară
11. Bray și York (1971)	● genetică ● hipotalamică ● alimentară ● datorită sedentarismului ● endocrină
12. Björntorp (1972)	● hiperplazică ● hipertrofică ● mixtă ● dinamică ● statică

— altele se bazează pe criterii histologice (Hirsch și Knittle, 1970; Björntorp, 1971);

— alte clasificări sînt legate de momentul apariției obezității (Kemp, 1966);

— există clasificări axate pe factorul etiologic (Bray și York, 1971; Mayer, 1957; Herschberg, 1965);

— în sfîrșit, sînt tentative de clasificare a obezității în funcție de mecanismul de producere (Mayer, 1960) sau conținutul în apă al organismului (Moore, 1963, cit. de 18).

Toate clasificările menționate prezintă avantaje și dezavantaje. Unele reprezintă azi doar un interes istoric. Altele, se păstrează și se aplică în practica curentă. În capitolele următoare, vor fi detaliate cele mai importante criterii.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.1.13

Clasificarea obezității după Mayer (1957) (42)

I — *Obezitate genetică*
- 1 — Obezitate simplă (poligenică)
- 2 — Asociată cu boli ereditare rare: Sindromul Laurence Moon-Biedl, Boala Van Gierke, Hipertrofia frontală internă

II — *Obezitate hipotalamică*
- 1 — Traumatică
- 2 — Inflamatorie
- 3 — Neoplazică

III — *Obezitate endocrină*
- 1 — Sindromul Fröhlich
- 2 — Sindromul Cushing
- 3 — Ginandrismul și ginismul
- 4 — Hipogonadismul masculin
- 5 — Hiperinsulinismul organic
- 6 — Hipotiroidismul
- 7 — Sindromul Stein-Leventhal

Tabelul II.1.14

Clasificarea obezității după Herschberg (1965) (cit. de 4)

I — *Obezități simple*
- 1 — Familiale
- 2 — Profesionale
- 3 — Prin sedentarism

II — *Obezități psihoalimentare* (compensare orală)

III — *Obezități endocrine*
- 1 — Tiroidiene
- 2 — Suprarenaliene
- 3 — Prin hiperstimulare climacterică
- 4 — Prin hiperinsulinism

IV — *Obezități hipotalamice*
- 1 — Primitive:
  - a — Congenitale (sindrom adipozogenital)
  - b — Traumatice (fracturi de bază, intervenții chirurgicale pe encefal)
  - c — Postmeningitice (tbc, meningococice)
  - d — Postinfecțioase (viroze)
  - e — Medicamentoase
- 2 — Secundare:
  - a — După *stress* chirurgical (amigdalectomie, apendicectomie, colecistectomie)
  - b — După *stress* ginecologic
  - c — *Post-partum*, după avort
  - d — Sindromul „amenoree-galactoree-obezitate"
  - e — După *stress* psihic acut

Scanned with OKEN Scanner

În tabelul II.1.15 prezentăm o clasificare proprie, care are ca principiu îmbinarea criteriilor etiologice cu cele descriptive, evolutive, histologice și legate de momentul debutului. Opțiunea noastră pentru această conduită taxonomică este determinată de concepția conform căreia o boală atît de complexă cum este obezitatea nu poate fi clasificată pe baza unui singur criteriu. Este firesc să utilizăm mai multe criterii, ceea ce pe de o parte facilitează o încadrare nosologică mai corectă și, pe de altă parte, constituie un indiciu de conduită terapeutică.

În funcție de *criteriul etiopatogenetic*, defalcăm obezitatea în:

- primară
- secundară
- forme particulare

Formele primare cuprind două grupuri:

- obezitățile familiale, de regulă poligenice
- obezitățile non-familiale

În ambele cazuri se disting următoarele circumstanțe obezogene:

- cu comportament alimentar abuziv
- — motivat de bolnav și cu „cauze" decelabile: pubertate, menopauză, sarcină, *stress* psihic, avort, intervenții chirurgicale, compensare orală, utilizarea psihotropelor.
- prezența sedentarismului
- cu comportament alimentar abuziv + sedentarism
- fără cauză aparentă: comportament alimentar normal și fără sedentarism.

Formele secundare cuprind două grupuri:

- obezitățile endocrine, care apar în cadrul sindromului suprarenometabolic, insulinomului, ovarului polichistic.
- obezitățile hipotalamice, produse de diferite afecțiuni ce lezează hipotalamusul: tumori (craniofaringiom) inflamații (sarcoidoză, viroze, meningite, arahnoidită), traumatisme, intervenții chirurgicale pe creier, vasculare (anevrisme), sindromul adipozogenital (Babinski-Fröhlich).

Formele particulare de obezitate cuprind grupuri eterogene:

- Obezitatea generalizată care însoțește următoarele sindroame genetice: sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl, sindromul Alström, sindromul Prader-Labhart-Willy, sindromul Morgagni-Stewart-Morel, la care se adaugă boala stocajului de trigliceride.
- Obezitatea cu depunere particulară de țesut adipos, adică obezitatea localizată sau parțială. Aici sînt cuprinse:

— paralipodistrofiile cu referire la obezitățile hiperginoide (sindromul Barraquer-Simons și steatofigia) sau hiperandroide.

— lipomatozele, care în funcție de prezența durerii sînt:

dureroase, prototipul fiind realizat de boala Dercum, căreia i se asociază liposcleroza.

nedureroase, acestea la rîndul lor putînd fi defalcate în: viscerale, sau interne și subcutanate sau externe, ultimele avînd fie caracter simetric (sindromul Launois-Bensaud), fie asimetrice.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.1.15

Clasificarea obezității (după Mincu și Hâncu, 11)

Criteriul etiopatogenetic

I. *Obezitate primară*

1. Familială (poligenică)
2. Non-familială

- a — cu comportament alimentar abuziv
  - ● motivat de bolnav și cu „cauze" decelabile: pubertate, menopauză, sarcină, *stress* psihic, avort, intervenții chirurgicale, compensare orală, utilizarea psihotropelor
  - ● nemotivat de bolnav și fără „cauze" decelabile
- b — cu sedentarism; obezitate la „ex sportivi"
- c — forme mixte (a + b)
- d — fără cauză aparentă; comportament alimentar normal și fără sedentarism

Criteriul descriptiv anatomic

- ● androidă
- ● ginoidă
- ● mixtă

Criteriul descriptiv-clinic

- — Obezitate statică-metabolică normohipofagică
- — Obezitate dinamică, de reglare, hiperfagică

Criteriul histologic

- — hiperplazică
- — hipertrofică
- — mixtă

Criteriul vîrstei la debut

- ● Obezitatea juvenilă: 0—18 ani
- ● 0—2 ani
- ● 2—12 ani
- ● 12—18 ani
- ● Obezitatea adultului

II. *Obezitatea secundară*

1. Endocrină
   - a — sindromul suprarenometabolic: sindromul și boala Cushing
   - b — insulinom
   - c — ovarul polichistic (sindrom Stein-Leventhal)
2. Hipotalamică
   - a — tumorală
   - b — inflamatorie: sarcoidoză, viroze, meningită, arahnoidită
   - c — posttraumatice: intervenții chirurgicale pe creier
   - d — vasculare: anevrisme
   - e — sindrom adipozogenital (Babinski-Fröhlich)

III. *Forme particulare de obezitate*

1. Obezitate generalizată care însoțește unele sindroame genetice
   - a — Sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl (LMBB)
   - b — Sindromul Alström
   - c — Sindromul Prader-Labhart-Willy
   - d — Sindromul Morgagni-Stewart-Morel (MSM)
   - e — Boala stocajului de trigliceride

Tabelul II.1.15

2. Obezitate cu depunere particulară de țesut adipos: obezitate localizată sau parțială
   - a — Paralipodistrofii
     - ● obezitatea hiperginoidă
       - — Sindrom Barraquer-Simons
       - — Steatofigia
     - ● obezitatea hiperandroidă
   - b — Lipomatoze
     - ● dureroase
       - — Boala Dercum
       - — Liposcleroza
     - ● nedureroase
       - subcutanate
         - asimetrice
         - simetrice: sindrom Launois-Bensaud
       - viscerale, interne
3. Alte forme particulare de obezitate
   - a — Distrofia lipofilă
   - b — Obezitate cu retenție hidrosalină
   - c — Obezitate cu tulburarea metabolismului proteic
   - d — Obezitate monstruoasă

● Alte forme particulare de obezitate: distrofia lipofilă, obezitatea cu retenție hidrosalină, obezitate cu tulburarea metabolismului proteic și obezitatea monstruoasă.

În funcție de *criteriul descriptiv* deosebim:

● obezitate androidă;
● obezitate ginoidă;
● obezitate mixtă.

Criteriul evolutiv delimitează:

● obezitatea statică, ce ar corespunde în parte obezității metabolice normo/hipofagice;
● obezitatea dinamică hipofagică, corespunzătoare parțial obezității de reglare.

În funcție de *criteriul histologic* diferențiem:

● obezitatea hipertrofică;
● obezitatea hiperplazică;
● obezitatea mixtă.

Vîrsta subiectului în momentul debutului bolii permite următoarea defalcare:

● obezitatea juvenilă, cu două forme:
  — 0—2 ani
  — 2—18 ani
● obezitatea adultului, după 18 ani.

*

Într-un domeniu atît de controversat cum este cel al obezității, orice clasificare nu poate fi decît temporară. Sîntem convinși de acest lucru și în cazul celei propuse de noi. Noile achiziții o vor modela corespunzător.

Într-adevăr, foarte recent, Bray (45) propune o nouă sistematizare a sindroamelor obezității la baza căreia stă modificarea componentelor sistemului cibernetic care decide bilanțul energetic. În fig. II.1.7. redăm acest sistem.

● *Set-point*-ul este localizat în creier, fiind, așa cum am arătat anterior, elementul princeps al sistemului cibernetic.

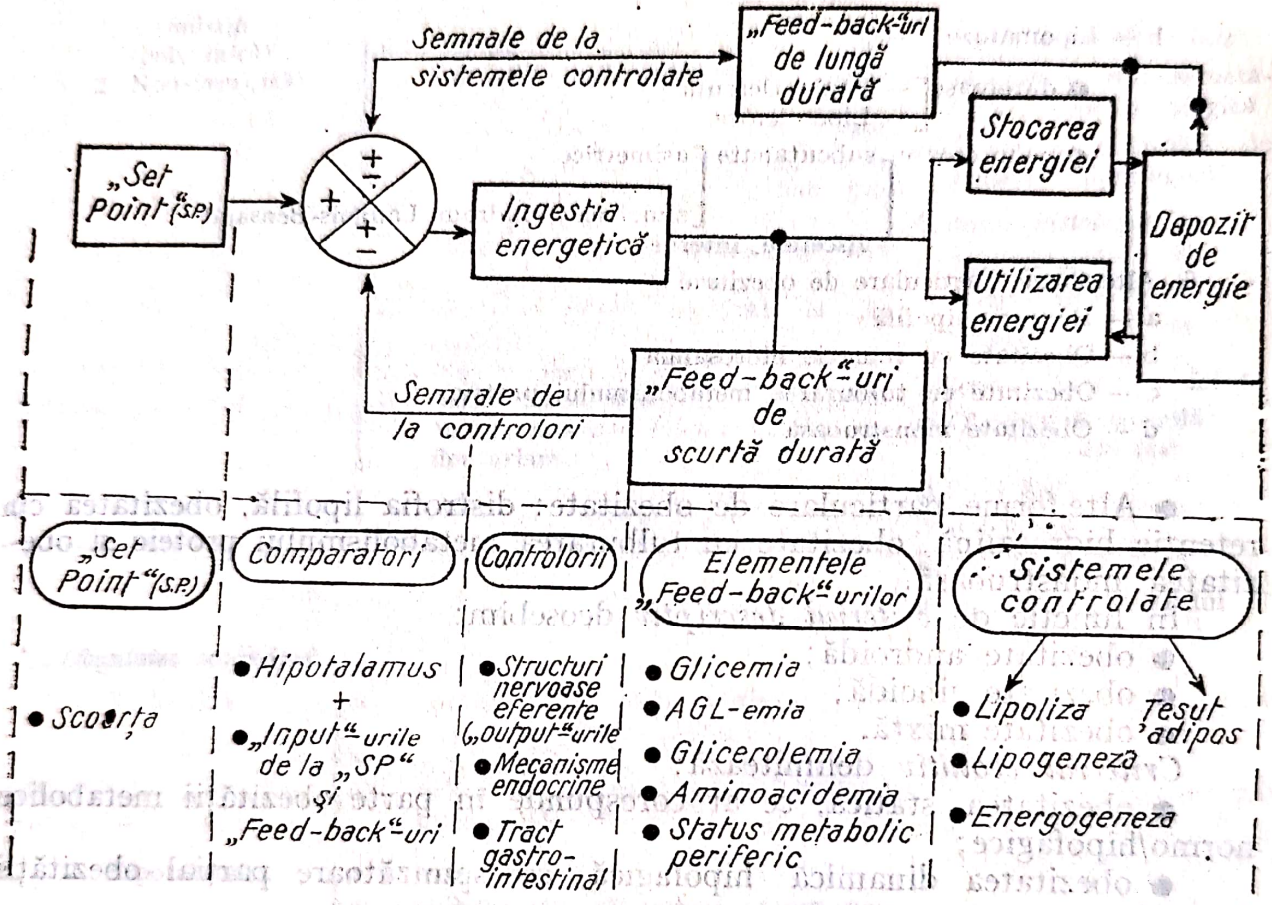


Fig. II.1.7. — Sistemul cibernetic al echilibrului energetic (modificat după Bray, 45).

● *Comparatorul* este hipotalamusul, care primește „input"-uri de la „set-point" și de la „feed-back"-uri.

● *Controlorii* sînt reprezentați de structurile nervoase aferente (care transmit „output"-urile), de mecanismele endocrine și tractul gastrointestinal.

● *Elementele „feed-back"-urilor de scurtă sau lungă durată* sînt: glicemia, AGL-emia, glicerolemia, aminoacidemia și *status*-ul metabolic periferic.

● Sistemele controlate sînt: lipoliza, lipogeneza, energogeneza și, în ultimă instanță, masa țesutului adipos.

Bray consideră că sînt posibile modificări ale componentelor sistemului cibernetic cărora le corespund forme distincte de obezitate (tabelul II.1.16). Aplicativitatea practică a clasificării este deocamdată redusă. Se întrevăd totuși posibilități distincte de terapie.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.1.16

Abordarea cibernetică a obezității (după Bray, 45)

Componența sistemului	Anomalii posibile	Caracteristicile tipurilor de obezitate	Abordarea terapeutică
„Set-point"	1. Înalt și fixat 2. Înalt și în creștere 3. Fluctuant	Obezitate statică — în copilărie — adult Obezitate ⩾ 4,5 kg Obezitate cu ingestie calorică f. variată „Binge eating"	— Biochimică — Comportamentală
Comparatorul	— Anomalii în interpretarea semnalelor primite de la „set-point" sau „feed-back"-uri	— Obezitate dinamică progresivă — Obezitate fluctuantă	— Biochimică — Comportamentală
Controlorii	— Semnale incorecte	— Obezitate statică (la nivel înalt) — Obezitate progresivă	— Biochimică — Bio-„feed-back"-uri
Sistemele controlate	Creșterea eficienței energetice Reducerea contracției musculare	— Obezitate progresivă — Obezitate statică la nivel înalt	— Biochimică — Nutrițională — Comportamentală
Elementele „feed-back"	„Feed-back" incorect, sau slab negativ „Feed-back" pozitiv exagerat	— Obezitate statică la nivel înalt — Obezitate fluctuantă	— Biochimică — Nutrițională — Comportamentală — Bio-„feed-back"-uri

BIBLIOGRAFIE

1. WEST K. M. — *Diabetes Care*, 1979, *2*, 2, 65 — 77.
2. MAHLER R. F. — *J. roy. Coll. Phycns*, 1978, *12*, 2, 107 — 121.
3. MINCU I., HÂNCU N. — Boli cronice degenerative: obezitatea, diabetul zaharat, colesterolul și ateroscleroza, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
4. MINCU I. — Ghidul terapeutic al obezității, Ed. sport-turism, București, 1978.
5. APFELBAUM M. — *Biomedicine*, 1976, 24, 221 — 223.
6. BRAY G. A. — Obesity in Perspective, U. S. Department of Health Education and Welfare (NIH), Washington D. C., U. S. Government Printing Office, 1976.
7. MARINESCU I. — *Scînteia*, 1979 (LXVIII), 11 500 (12 august).
8. * * * — Heart and Lung, *J. Crit. Care*, 1978, 7, 1, 132 — 136.
9. MINCU I. — *Tribuna*, 1976 (1016) 24 (10 iunie).
10. BURKITT D. P. — *Spectrum*, 1976, 19, 1.
11. PERCEK A. — *Magazinul*, 1977, 1039.
12. FEKETE T. — *Viața med.*, 1979, *26*, 6, 247.
13. BRAY G. A. — The Obese Patient, W. B. Saunders Co., Philadelphia 1976.
14. GRIES F. A., BERCHTOLD P., BERGER M. — Adipositas, Springer Berlin, 1976.
15. KEYS A. și colab. — *J. chron. Dis.*, 1972, 25, 329 — 343.

Scanned with OKEN Scanner

16. BOUR H. — *Rev. Prat.*, 1976, *26*, 39, 2 627 — 2 635.
17. BERCHTOLD P. și colab. — *Int. J. Obes.*, 1977, 1, 219 — 229.
18. GRANDE F. — *Ibidem* 6, p. 189—205.
19. FLOREY C. V. — *J. chron. Dis.*, 1970, 23, 93 — 103.
20. BENN R. T. — *Brit. J. prev. soc. Med.*, 1971, 25, 42 — 50.
21. APFELBAUM M. — *Ibidem* 16, 2 733 — 2 736.
22. SELTZER C. C., MAYER J. — *Postgrad. Med.*, 1965, 38 A, 101.
23. JOHNSON T. O. — *Brit. J. Proc. soc. Med.*, 1970, 24, 105 — 109.
24. DURNIN J. G. V. A., WOMERSLEY J. — *Brit. J. Nutr.*, 1974, 32, 77 — 97.
25. CLEMENTE G. A. și colab. — *Nutr. Rep. Intern.*, 1973, 7, 157 — 168.
26. CROOK G. H. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1966, 198, 39 — 44.
27. HERMANSEN L., DÖBELN W. V. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1971, 27, 315 — 319.
28. PARIŠKOVÁ J., BUZKOVA P. — *Hum. Biol.*, 1971, 43, 16 — 21.
29. VAGUE J. și colab. — Diabetes, Excerpta Medica ICS, nr. 231, Amsterdam, 1970, p. 517 — 525.
30. VAGUE J. și colab. — The Regulation of the Adipous Tissue Mass, Excerpta Medica ICS, nr. 315, Amsterdam, 1973, p. 296 — 310.
31. VAGUE J. și colab. — Diabetes and Obesity, Excerpta Medica ICS, nr. 454, Amsterdam, 1979, p. 127 — 147.
32. WILMORE J. H., BEHNKE A. R. — *J. appl. Physiol.*, 1969, *27*, 1, 25.
33. WILMORE J. H., BEHNKE A. R. — *Amer. J. clin. Nutr.*, 1970, *23*, 3, 267.
34. WAKAT D. K. și colab. — *Amer. J. clin. Nutr.*, 1971, 24, 1 308 — 1 312.
35. RUDMAN D. — În: „Harrisons's Principles of Internal Medicine", Mc. Graw-Hill Book Co., New York, 1980, p. 403 — 407.
36. OLEFSKY J. M. — Ibidem, 35, p. 411 — 416.
37. LEW E. A. — Buield and Blood Pressure Study 1959, Raport to XVI International Congress of Actuaries, Bruxelles 1960.
38. Metropolitan Life Insurance Company — New Weight Standards for Man and Woman, *Statist. Bull.*, 1959, 40, 1.
39. Metropolitan Life Insurance Company — *Statist. Bull.* 1960, 41.
40. DAVIDSON S., PASSMORE R. — Human Nutrition and Diabetes, E. & S. Livingstone, Co., Edinburgh, 1969.
41. LACATIS D., CREȚEANU GH. — Obezitatea, Edit. Junimea, Iași, 1978.
42. MAYER J. — *Metabolism*, 1957, 6, 435.
43. MINCU I., HÂNCU N. — Bolile metabolice în practica medicală, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1980.
44. National Diabetes Data Group — *Diabetes*, 1979, *28*, 12, 1 039.
45. BRAY G. A. — În: „The Spectrum of the Diabetic Syndromes" (ed. Podolsky, Viswanathan), Raven Press, New York, 1980, 319.

Scanned with OKEN Scanner

II.2. ETIOPATOGENEZĂ. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ

II.2.1. INTRODUCERE. SCHEMA GENERALĂ A MECANISMELOR OBEZOGENE

Obezitatea se produce prin creșterea masei totale a țesutului adipos datorită hiperplaziei și/sau hipertrofiei adipocitelor care se încarcă cu trigliceride. Acumularea excesivă de țesut adipos modifică greutatea corporală. Ambii parametri — țesutul adipos și greutatea corporală — sînt „variabile" supuse controlului unui complex aparat reglator în cadrul balanței energetice a organismului.

Echilibrul energetic se realizează prin egalizarea energiei introdusă în corp sub formă de alimente, adică ingesta energetică (Ei), cu energia cheltuită de organism (Ec). Deci Ei = Ec. În eventualitatea în care crește „Ei" și/sau scade „Ec" apare dezechilibrul energetic caracteristic obezității: Ei > Ec. Consecința acestui dezechilibru este înmagazinarea energiei excedentare sub formă de trigliceride de depozit, adică creșterea masei țesutului adipos.

Perturbarea echilibrului energetic se produce sub acțiunea a numeroși factori de risc obezogen pe care i-am sistematizat în fig. II.2.1:

- factori bio-ecologici și socio-economici fundamentali
- factori exogeni
- factori endogeni.

Între acești factori există legături deterministice, de dependență și interdependență reciprocă. Ponderea lor obezogenă este diferită, la fel ca și momentul cronologic de acțiune. Este vorba de *asincronismul și asimetria lezională obezogenă.*

Factorii de risc obezogeni acționează de fapt asupra aparatului reglator energetic sau sistemului de control *feed-back*. Acesta este alcătuit din: *elemente controlate* (ingesta energetică, lipoliza, lipogeneza, energogeneza propriu-zisă), *elementele feed-back* (sistemul nervos vegetativ, sistemul neuroendocrin difuz, hormonii, AGL, glicemia, glicerolemia, aminoacizii), *controlorii* (sistemul nervos vegetativ, sistemul neuroendocrin difuz, hormonii, formațiunile gastrointestinale), *comparatorul* (hipotalamusul) și *set-pointul* (sistemul nervos central).

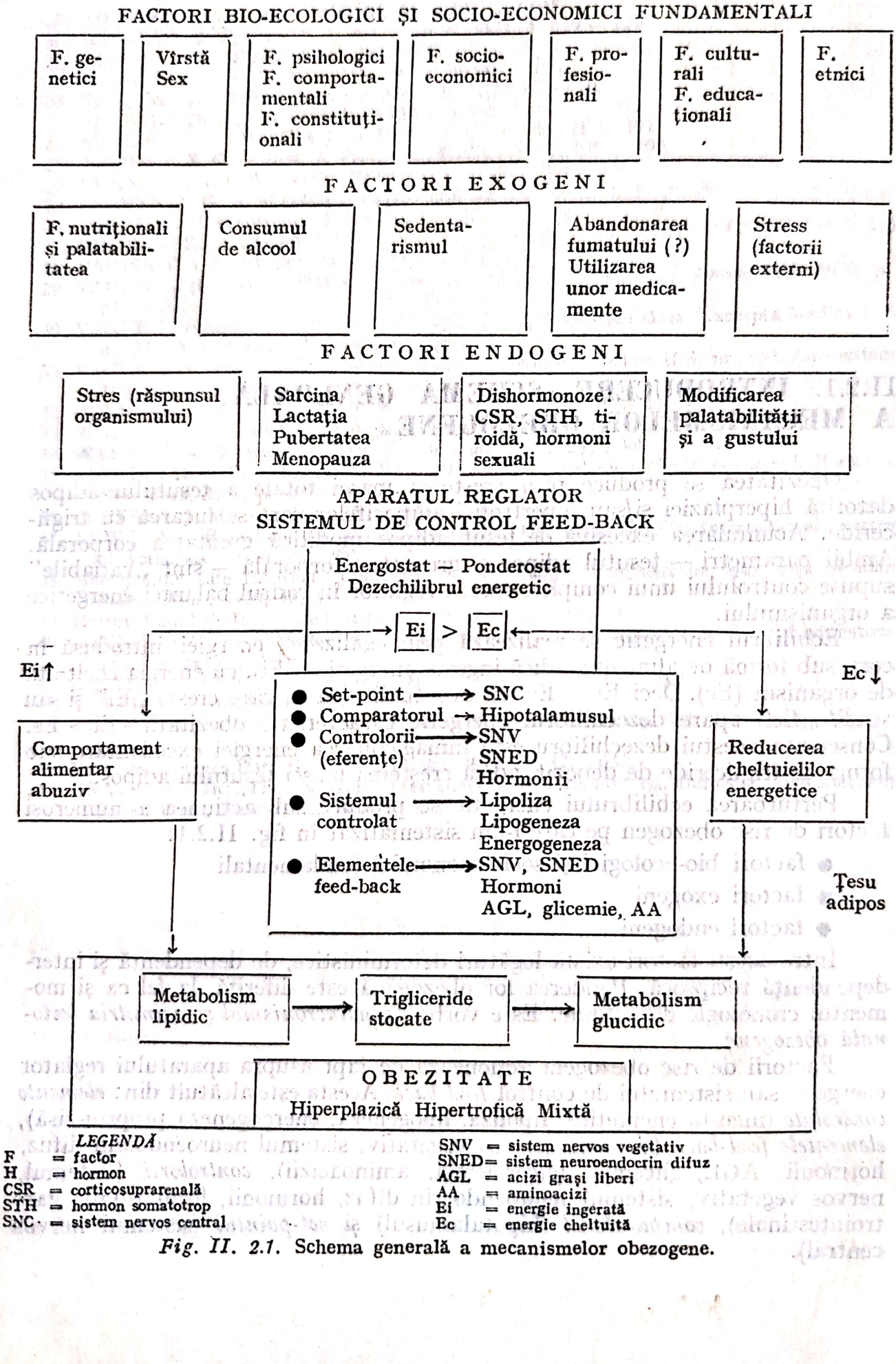


Fig. II. 2.1. Schema generală a mecanismelor obezogene.

În cadrul acestui sistem de control operează următoarele mecanisme principale:

● „Inputu-l" energetic, adică ingesta alimentară este determinată în cadrul comportamentului alimentar de către sistemul nervos. Acesta funcționează după modelul fizic al „*set-point*-ului" care cuprinde mecanismele ce determină greutatea la care se raportează reglarea masei țesutului adipos. *Set-point*-ul decide funcționalitatea hipotalamusului care are rol de comparator. Acesta primește informații cu ajutorul elementelor *feed-back* (neuroendocrine și metabolice) și elaborează comenzi prin controlori. În felul acesta se determină comportamentul alimentar cu componenta sa esențială, ingestia de alimente sub forma prizelor alimentare.

● Prizele alimentare sînt controlate printr-un *feed-back* ce acționează pe termen scurt. Acesta induce inițierea, continuarea sau oprirea actului alimentar.

● Energia ingerată (Ei) este utilizată (Ec) sau depozitată. Depozitele energetice sînt controlate prin *feed-back*-uri ce acționează pe termen lung.

Perturbarea funcționalității acestui aparat complex produce:

● apariția comportamentului alimentar abuziv, în urma căruia crește Ei;

● reducerea cheltuielilor energetice, ceea ce are drept consecință scăderea Ec.

În felul acesta se realizează dezechilibrul energetic obezogen (Ei > Ec).

Sistematizarea acestui capitol o concepem astfel:

— Bilanțul de energie.
— Comportamentul alimentar.
— Factorii etiologici și factorii de risc obezogen.
— Celularitatea țesutului adipos în obezitate.
— Patologia biochimică a țesutului adipos în obezitate.
— Alte aspecte ale patologiei biochimice în obezitate.
— Obezitatea experimentală animală și umană.
— Privire integrativă asupra mecanismelor obezogene.

II.2.2. BILANȚUL DE ENERGIE

A. INTRODUCERE. DEFINIREA TERMENILOR. METODOLOGIE

Expunerea unui subiect ca „bilanțul de energie" presupune explicarea prealabilă a unor termeni din calorimetrie, după care se vor aborda succesiv problemele legate de:

— necesarul energetic; ingesta energetică;
— rezervele energetice la omul normal și la obezi;
— cheltuielile energetice la omul normal și obez;
— reglarea bilanțului energetic și a greutății corporale.

a. DEFINIREA TERMENILOR

În nutriție se întrebuințează curent termenul de kilocalorie (Kcal). Probabil că în viitor va fi adoptat termenul de joul (4, 412).

Kilocaloria (Kcal) sau caloria nutrițională se definește prin cantitatea de căldură necesară pentru creșterea temperaturii unui kg de apă de la 14,5° la 15,5°C, în condiții de constanță termică și de presiune.

Scanned with OKEN Scanner

Joulul (Kilojoulul Kj) reprezintă energia cheltuită în cazul deplasării unui kilogram cu un metru și cu o forță de 1 newton.

Relația între kilocalorie și joul:

1 Kcal = 4,184 Kj.
1 000 Kcal = 4 184 Kj = 4,184 megajouli.

Exprimarea în Jouli a valorii calorice a alimentelor se face astfel:

1 g glucide furnizează: 4 Kcal sau 16,7 Jouli;
1 g lipide furnizează: 9 Kcal sau 37,7 Jouli;
1 g proteine furnizează: 4 Kcal sau 16,7 Jouli;

Deși alcoolul nu este aliment, considerăm necesară cunoașterea valorii sale energogene, estimată la 7 Kcal (29,3 Jouli).

b. METODOLOGIE

Pentru cunoașterea bilanțului de energie $Ei \pm \Delta Ep = Ec$ este necesar să estimăm:

— ingestia energetică (Ei)
— consumul energetic (Ec)
— rezervele energetice corporale (Δ Ep)

b.1. STUDIUL INGESTIEI ENERGETICE

Ingestia energetică se referă de fapt la aprecierea energogenezei alimentare, care cuprinde pe de o parte energia globală a alimentelor și, pe de altă parte, cantitatea de energie utilizată de către organism. Aceasta se deosebește de prima, datorită coeficientului de utilizare digestivă (CUD), care scade valoarea energetică a unui aliment în funcție de absorbția sa digestivă. Metodele de studiu a ingestiei energetice (calorimetria indirectă alimentară) sînt (4):

— oxidarea alimentelor în bomba calorimetrică;
— analiza chimică a compoziției alimentelor consumate;
— analiza alimentelor ingerate (tabele și ancheta alimentară — detalii cap. II.3).

b.2. METODE DE APRECIERE A REZERVELOR ENERGETICE CORPORALE (ΔEp)

Cuantificarea rezervelor energetice corporale (ΔEp) este mult mai laborioasă și inexactă decît a studiului Ei. Se poate totuși efectua prin:

— măsurători cît mai corecte și repetate ale compoziției corporale (ale compartimentelor hidrice, celulare non-adipocitare și ale rezervelor adipoase);
— măsurători prin bilanțul variațiilor conținutului energetic fără estimarea compoziției corporale.

În practică, dacă verificăm prezența unei constanțe ponderale ($\pm$ 3 kg/lună) se poate afirma că:

$$\Delta Ep = 0$$

b.3. METODE DE APRECIERE A CHELTUIELILOR ENERGETICE (Ec) ȘI A ENERGIEI EXCRETATE

— Calorimetria directă (ATWATER), foarte laborioasă, motiv pentru care azi nu se mai utilizează;

— calorimetria indirectă respiratorie, prin măsurarea consumului de oxigen (Weir);

— metode bazate pe măsurarea ritmului cardiac.

(În practică, se recomandă folosirea calorimetriei indirecte respiratorii).

— energia chimică excretată se studiază prin analiza fecalogramei și a erinii, deoarece energia „pierdută" prin transpirație și perspirație insensibilă este practic neglijabilă. Prin excreta, se pierd zilnic 60 — 70 cal., care nu intră în calculul bilanțului de energie.

b.4. CALCULUL BILANȚULUI ENERGETIC

$$\text{Bilanțul energetic} = Ei \pm \Delta Ep = Ec.$$

Dacă nu avem variații ponderale ($\pm$ 3 kg lunar), vom considera:

$$\Delta Ep = 0.$$

Deci:

$$Ei = Ec$$

B. NECESARUL ENERGETIC. INGESTIA ENERGETICĂ

În urma unor studii complexe, bazate în mare parte pe analiza cheltuielilor energetice, s-au stabilit valorile orientative ale nevoilor energetice pentru „bărbatul și femeia de referință", care cîntăresc 65 și respectiv 55 kg (5).

Datele sînt redate în tabelele II.2.1. și II.2.2.

Pentru interpretarea și înțelegerea acestor tabele, trebuie cunoscute următoarele:

— subiecții de referință lucrează 8 ore, se odihnesc la pat 8 ore și în restul de 8 ore au îndeletniciri extraprofesionale;

— cheltuielile energetice din timpul somnului sînt identice cu metabolismul bazal;

— necesarul energetic bazal este de 1 Kcal/minut pentru bărbatul și 0,8 — 0,9 Kcal/minut pentru femeia de referință;

— necesarul energetic cotidian depinde de (4): activități fizice, vîrstă, factori ecologici (temperatură, umezeală, climă), masa corporală și compoziția sa, țesutul celular subcutanat cu rol de izolare termică, volumul adipocitelor, adaptarea cheltuielilor energetice în funcție de aport;

— raportat la acestea, necesarul energetic bazal se modifică astfel:

— nevoile energetice cresc cu 50% în poziție șezînd, iar în picioare se dublează;

— ele devin de 2 — 4 ori mai mari în cazul unor activități ușoare și de 8 ori mai mari dacă este vorba de un sportiv antrenat, ce prestează un efort fizic intens.

Tabelul II.2.1.

Cheltuiala energetică a unui bărbat de referinţă, de 65 kg, în funcţie de activitatea/24 ore

	Activitate uşoară		Activitate moderată		Activitate forţată		Activitate excepţională	
	Kcal.	MJ.	Kcal.	MJ.	Kcal.	MJ.	Kcal.	MJ.
În pat (8 ore)	500	2,1	500	2,1	500	2,1	500	2,1
Muncă (8 ore)	1 100	4,6	1 400	5,8	1 900	8,0	2 400	10,0
Activităţi neprofesionale (8 ore)	700—1 500	3,0 6,3	700—1 500	3,0—6,3	700—1 500	3,0—6,3	700—1 500	3,0 6,3
Limita cheltuielilor energetice (24 ore)	2 300—3 100	9,7 13,0	2 600—3 400	10,9—14,2	3 100—3 900	13,0 16,3	3 600—4 400	15,1—18,4
Medie (24 ore)	2 700	11,3	3 000	12,5	3 500	14,6	4 000	16,7
Medie (în kg de greutate corporală)	42	0,17	46	0,19	54	0,23	62	0,26

Tabelul II.2.2.

Cheltuiala energetică a unei femei de referinţă, de 55 kg, în funcţie de activitatea/24 ore

	Activitate uşoară		Activitate moderată		Activitate forţată		Activitate excepţională	
	Kcal.	MJ.	Kcal.	MJ.	Kcal.	MJ.	Kcal.	MJ.
În pat (8 ore)	420	1,8	420	1,8	420	1,8	420	1,8
Muncă (8 ore)	800	3,3	1 000	4,2	1 400	5,9	1 800	7,5
Activităţi neprofesionale (8 ore)	580—980	2,4—4,1	580—980	2,4—4,1	580—980	2,4—4,1	580—980	2,4—4,1
Limita cheltuielilor energetice (24 ore)	1 800—2 200	7,5—9,2	2 000—2 400	8,4—10,1	2 400—2 700	10,1—11,8	2 800—3 200	11,7—13,4
Media (24 ore)	2 000	8,4	2 200	9,2	2 600	10,9	3 000	12,5
Medie (în kg de greutate corporală)	36	0,15	40	0,17	47	0,20	55	0,32

Scanned with OKEN Scanner

Nevoile energetice în cazul diferitelor profesii sau îndeletniciri sînt redate în tabelul II.2.3., iar necesarul caloric al copilului sănătos este redat întabelul II.2.4.

Ingestia energetică alimentară în cazul alimentației raționale este cea cunoscută. Proporția principiilor alimentare este de 55% glucide, 25—30% lipide și 15% proteine. Alcoolul poate furniza 700 Kcal/24 h.

Tabelul II.2.3.

Necesarul calorie în funcție de cheltuiala energetică a diferitelor profesii și/sau îndeletniciri (7)

Profesia/îndeletnicirea	Cheltuiala de energie	Necesarul caloric
Repaus la pat	foarte mică	25—30 Kcal/kgcorp/24 ore
Funcționari de birou, dactilografi, cizmari, tipografi, ceasornicari, medici, profesori, studenți, vînzători, femei casnice, ingineri	mică	35—40 Kcal/kgcorp/24 ore
Mecanici, tractoriști, zugravi, tinichigii, strungari, vopsitori, șoferi, militari	moderată	40—45 Kcal/kgcorp/24 ore
Dulgheri, turnători, lăcătuși, instalatori de apă, treierători, mineri în munci mecanizate, betoniști	mare	45—50 Kcal/kgcorp/24 ore
Mineri nemecanizați, canotori, înotători, tăietori de lemne (nemecanizat), spărgători de piatră (nemecanizat), cosași, săpători de pămînt, alpiniști	foarte mare	50—60 Kcal/kgcorp/24 ore

La obezi, ingestia energetică variază cantitativ în funcție de mai mulți parametri (detalii cap. II.2.2. D).

Tabelul II.2.4.

Necesarul calorie în funcție de cheltuiala energetică la copilul sănătos (7)

Vîrsta (ani)	Necesarul caloric Kcal/kgcorp
2—4	100—110
4—6	85
6—9	70
9—12	55
12—15	50

C. REZERVELE ENERGETICE

Rezervele energetice ale organismului sînt: trigliceridele adipocitare, proteinele musculare, glicogenul din ficat și mușchi și glucoza (1—3, 6). Ponderea lor energogenă este redată în tabelul II.2.5. Analiza acestuia relevă:

— La un *subiect de referință de 70 kg*, trigliceridele adipocitare, în greutate de 15 kg, furnizează, cu o preponderență colosală față de ceilalți combustibili, 135 000 Kcal.

— La același subiect, restul contribuției energogene este minimă

— proteinele musculare (6 kg) furnizează 24 000 Kcal;

— glicogenul muscular (0,12 kg) produce 480 Kcal;

Tabelul II.2.5

Valoarea depozitelor energetice la obezi (după Bray, 3)

Compartimentul	Kg	Kcal
Greutatea corporală	100	
Grăsime (trigliceride adipocitare)	40	360 000
Proteine (mușchi)	7	28 000
Glicogen: ficat	0,07	280
mușchi	0,14	560
Glucoză	0,25	100

— glicogenul hepatic (0,07 kg) produce 280 Kcal;
— glucoza (0,020 kg) furnizează doar 80 Kcal.
— În cazul unui *obez de 100 kg*, masa trigliceridelor adipocitare crește la 40 kg, producînd 360 000 Kcal, în timp ce celelalte rezerve se modifică doar nesemnificativ;
— proteinele musculare (7 kg) — 28 000 Kcal;
— glicogenul muscular (0,14 kg) — 560 Kcal;
— glicogenul hepatic (0,07 kg) — 280 Kcal;
— glucoza (0,25 kg) — 100 Kcal.

Țesutul adipos este defalcat din punct de vedere energogen în rezervele energogene propriu-zise (trigliceridele) și partea nelipidică, non-energogenă. Se apreciază, așa după cum rezultă și din tabelul prezentat, că masa adipocitară și deci masa grasă a corpului crește impresionant la obezi. Uneori, se ajunge la valori energetice de 800 000—1 mil. Kcal.

D. CHELTUIELILE ENERGETICE (Ec)

a. LA SUBIECȚI NORMALI

Cheltuielile energetice (Ec) la un subiect normal sînt reprezentate de: metabolismul bazal, termoreglare, activitatea musculară, acțiunea dinamică specifică, creștere și emoții (1 — 4, 6).

a.1. METABOLISMUL BAZAL

Metabolismul bazal reprezintă energia necesară unui subiect aflat în stare de veghe, în repaus fizic și psihic, la cel puțin 12 ore de la ultima masă și la cel puțin 24 ore după ultima ingestie de proteine, în condiții de neutralitate termică (20 —, 21°C) (7).

Metabolismul bazal se mai numește „consum energetic de repaus". Cînd este raportat la 24 ore, se definește prin „cheltuială de întreținere" sau „cheltuială de fond" (4).

Energia cheltuită în cadrul metabolismului bazal este utilizată pentru (1 — 3): sinteza proteică, metabolismul cerebral, menținerea balanței ionice, contracția miocardului și a altor grupe musculare involuntare.

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul bazal depinde de mai mulți factori: greutatea, înălțimea și tipul morfofuncțional, vîrsta, sexul, sarcina și alăptarea, temperatura mediului ambiant, alimentația.

— Greutatea: metabolismul bazal crește direct proporțional cu greutatea (1 — 3). La un subiect „de referință" de 65 kg, cheltuiala energetică bazală este de 32,1 Kcal/kg sau 1 042 Kcal/m². Un alt mod de exprimare este în Kcal/minut, care la același subiect ar avea valori de 1 (5).

La doi subiecți cu aceeași greutate, cel de talie scundă va avea un metabolism bazal mai mic decît cel înalt.

— Sexul: după vîrsta de 2 ani, subiecții de sex masculin au un metabolism bazal mai mare cu aproximativ 5 — 7%, care se accentuează la fiecare 2 ani (3). Diferența se menține tot timpul vieții. Explicația rezultă din faptul că femeile au un conținut mai mare de lipide. Prezența masei adipoase (trigliceridice) în proporție crescută reduce masa protoplasmatică activă și deci și metabolismul bazal.

— Vîrsta: variația metabolismului bazal în funcție de vîrstă este redată în fig. II.2.2. Deși se mențin diferențele legate de sex, se remarcă o scădere accentuată pînă la 2 ani după care fenomenul se atenuează. Keys (9) apreciază reducerea metabolismului bazal în funcție de vîrstă de 1—2% per decadă.

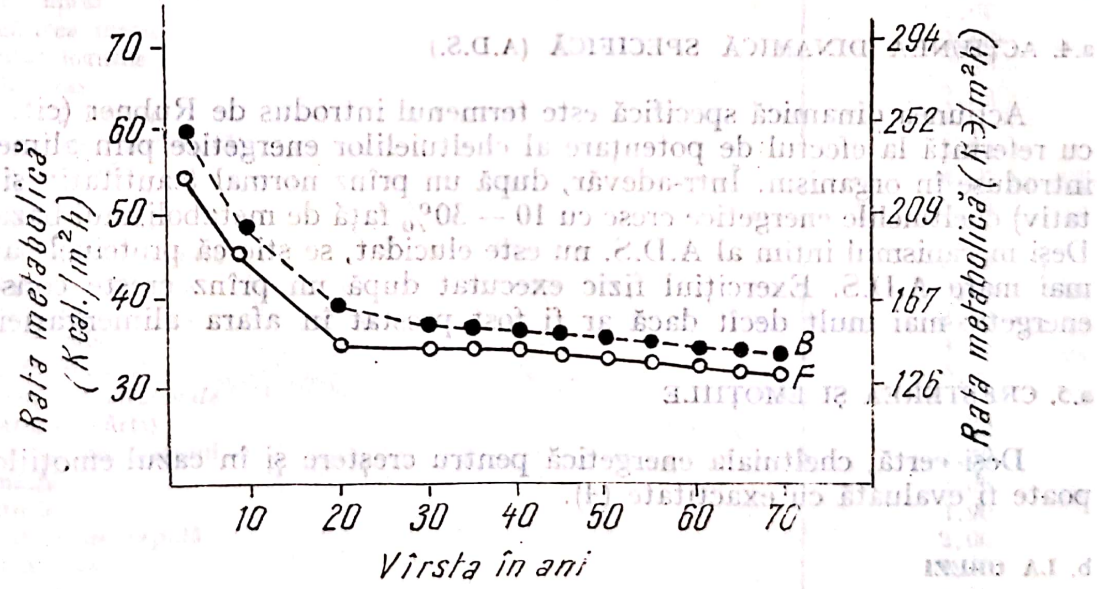


Fig. II.2.2. — Variația metabolismului bazal (consum de oxigen) în funcție de vîrstă și sex (3).

— Temperatura influențează metabolismul bazal astfel:

— frigul mărește metabolismul bazal, deoarece crește termogeneza; căldura acționează invers (3);

— fiecare creștere a temperaturii corporale cu un grad ridică metabolismul bazal cu 12% (10); între 27 — 34,7°C se află „zona termică neutră", în care metabolismul bazal nu este influențat de temperatură.

— Sarcina face să crească metabolismul bazal în primele 4 luni cu 10 — 14%, apoi cu 20 — 25% (7). Lactaţia de asemenea măreşte metabolismul bazal cu 15 — 20% (8).

— Subalimentaţia produce scăderea metabolismului bazal, iar hiperalimentaţia îl ridică (7,8).

— O serie de substanţe intensifică metabolismul bazal: hormonul tiroidian, catecolaminele, somatotropul, salicilaţii, dinitrofenolul (3).

— Stările patologice în care se notează creşterea metabolismului bazal sînt (7,8): hipertiroidismul, hiperpituitarismul, hipercorticismul, leucozele, policitemia, febra. Scăderea metabolismului bazal este notabilă în hipotiroidism.

a.2. TERMOREGLAREA

Modificările energetice în funcţie de temperatura mediului ambiant şi a corpului au fost expuse în cadrul metabolismului bazal.

a.3. ACTIVITATEA MUSCULARĂ

Cheltuielile energetice în cazul diferitelor circumstanţe, îndeletniciri sau profesii sînt redate în tabelul II.2.6.

a.4. ACŢIUNEA DINAMICĂ SPECIFICĂ (A.D.S.)

Acţiunea dinamică specifică este termenul introdus de Rubner (cit. de 6) cu referinţă la efectul de potenţare al cheltuielilor energetice prin alimentele introduse în organism. Într-adevăr, după un prînz normal (cantitativ şi calitativ) cheltuielile energetice cresc cu 10 — 30% faţă de metabolismul bazal (3). Deşi mecanismul intim al A.D.S. nu este elucidat, se ştie că proteinele au cea mai mare A.D.S. Exerciţiul fizic executat după un prînz creşte consumul energetic mai mult decît dacă ar fi fost prestat în afara alimentaţiei (3).

a.5. CREŞTEREA ŞI EMOŢIILE

Deşi certă, cheltuiala energetică pentru creştere şi în cazul emoţiilor nu poate fi evaluată cu exactitate (4).

b. LA OBEZI

Modificarea balanţei energetice ($Ei \pm \Delta Ep = Ec$) în obezitate se pare că este datorată în mare parte reducerii cheltuielilor energetice. Aceasta se realizează prin afectarea metabolismului bazal, a Ec prin A.D.S. şi a Ec prin activitatea fizică. Afirmaţia, demonstrată de unii autori, este infirmată de alţii.

b.1. METABOLISMUL BAZAL

Datele clasice converg spre ideea că reducerea cheltuielilor energetice bazale ar explica la obezi modificarea balanţei energetice (Strang şi Evans

Tabelul II.2. 6

Energia cheltuită în unele forme de activitate musculară (inclusiv metabolismul bazal) (după Gonţea)

Felul activităţii	Calorii/kilocorp/oră
1. *Activităţi domestice*	
Îmbrăcat-dezbrăcat	1,70
Servitul mesei	1,40
Scris, citit la birou	1,40
Aranjarea patului	3,00
Ştergerea prafului	2,70
Curăţat cu mătura	2,40
Curăţat cu mătura de covoare	2,60
Curăţat cu aspiratorul	3,70
Spălatul duşumelelor	2,20
Croşetat	1,40
Tricotat	1,70
Cusut cu mîna sau la maşina cu motor	1,40
Cusut la maşină cu piciorul	1,60
Îmbrăcatul copilului	2,90
Spălat rufe	2,30
Călcat rufe cu fierul	2,00
Strîns masa	2,60
Pregătirea mesei	2,00
Curăţat legume	1,60
Spălat vase	2,00
2. *Activităţi artistice*	
Cîntat (voce puternică)	1,80
Cîntat vioară	1,70
Cîntat violoncel	2,30
Cîntat pian lento	1,80
Cîntat pian moderato	2,40
Cîntat pian allegro	3,00
Cîntat orgă	2,50
Dansat vals	4,00
Dansat fox-trot	5,00
3. *Activităţi profesionale*	
Legătorie (cărţi)	1,80
Vopsirea mobilierului	2,50
Cizmărie	2,00
Croitorie	1,90
Dactilografie rapidă	2,00
Curăţat pomi	4,25
Stropit viţă de vie	4,00
Cules fructe	4,25
Săpat pămînt	7,00
Prăşit (f)	4,40
Cosit manual	8,00
Secerat manual (b)	7,20
Secerat manual (f)	6,00
Muls manual	3,36
Tăiat lemne cu ferăstrăul	6,50
Dulgherit	5,50
Zidărit (cărămidă)	4,50
Zidărit (piatră)	5,50

continuare tabelul II.2.6

Felul activității	Calorii/kilocorp/oră
Zugrăvit	4,80
Mozaicare	5,30
4. *Mișcare și activități sportive*	
Mers cu 4,5 km/oră	3,00
Mers cu 6 km/oră	4,50
Mers în pantă (10%)	5,00
Urcare 15 trepte = 0,036 cal/kg	
Coborîre 15 trepte = 0,012 cal/kg	
Alergare pe orizontal cu 8,5 km/oră	9,30
Ciclism pantă (3%) cu 9 km/oră	6,00
Ciclism orizontal cu 22 km/oră	9,25
Patinaj	4,50—9,00
Schi	8,00—14,00
Înot	3,00—11,00
Canotaj	3,00—10,00
Scrimă cu floreta	8,30
Scrimă cu sabia	9,40
Box	12,00
Conducere auto	1,90
Călărie (plimbare)	2,40
Călărie (trap)	5,30
Călărie (galop)	7,70
Ping-pong	5,50
Gimnastică ușoară	2,40
Gimnastică moderată	3,10
Gimnastică intensă	6,50

în 1921, Newburgh și Johnson în 1930, cit. de 3). Afirmația trebuie privită totuși prin prisma următoarelor fapte:

— Bray (3) demonstrează creșterea metabolismului bazal la obezi corelativ cu greutatea corporală, deoarece cheltuiala energetică bazală este în relație liniară cu suprafața corporală. Comparația metabolismului bazal al obezilor cu aceea al normoponderalilor, raportat la suprafața corporală, nu a furnizat nici o diferență semnificativă, cea mai mare parte a obezilor avînd un metabolism bazal normal.

— Nelson, în 1973 (11), pe o serie de 82 obezi, demonstrează un metabolism bazal de ± 10% față de normal la 65% din cazuri; el fiind modificat mai mult (± 20% față de normal) doar în 8,5% din cazuri.

— S-a stabilit că, pentru o interpretare cît mai corectă, exprimarea valorilor consumului de oxigen (metabolismul bazal) să se facă raportat la suprafața corporală și nu per kg. În acest sens, Bray (3) demonstrează la obezi o foarte bună corelație a consumului de oxigen cu suprafața corporală, apa și grăsimea corporală.

Nivelul metabolismului bazal la un obez este afectat de starea nutrițională anterioară (3). Astfel, Bray (12) evidențiază reducerea cheltuielilor energetice bazale cu 20% la obezii supuși unei diete restrictive de două săptămîni. Fenomenul debutează la 24 — 48 ore după începerea restricției calorice și revine prompt la valorile inițiale după realimentație.

Scanned with OKEN Scanner

b.2. ACTIVITATEA MUSCULARĂ

Obezii își limitează atît activitatea fizică spontană, cît și cea maximală (3). Vom detalia datele statistice referitoare la acest aspect într-un alt capitol. Studiile referitoare la cheltuiala energetică prin activitatea musculară la obezi se pot rezuma astfel:

— Curtis și Bradfield (13) demonstrează la 6 obeze o cheltuială energetică medie extrabazală de 2 000 — 2 600 Kcal/zi, deci similară cu cea găsită la normoponderale; la grup, se evidențiază însă că timpul afectat activităților medii este cu 5% mai redus, iar timpul dedicat repausului este cu 5% mai extins decît la normoponderale.

— Passmore și Durnin (cit. de 3) arată că la obezi creșterea ponderală se însoțește de o creștere similară a cheltuielilor energetice cinematozice.

Performanța fizică maximală este limitată aproape cu 50% în cazul că supraponderea este de 70% (14).

Eficiența mecanică a obezilor nu este diferită de cea a normoponderalilor (Astrand, cit. de 3).

Prin studii de mare acuratețe și foarte laborioase (care au constat din filmări succesive ale unui campus de vară pentru fete, Bullen, Red și Meyer (15), au demonstrat clar sedentarismul obezelor: acestea aveau o perioadă de hipocinematoză de 80 — 90% din timp comparativ cu normoponderalele (50 — 60%).

Rolul ,,princeps'' al reducerii Ec prin mișcarea fizică este combătut de unii autori (4), care atribuie sedentarismului doar un rol adjuvant în patogeneza obezității.

b.3. ACȚIUNEA DINAMICĂ SPECIFICĂ (A.D.S.)

Încă din anul 1924, Wang arată că la obezi acțiunea dinamică specifică este mai redusă comparativ cu normoponderalii (11). Ulterior, în 1931, Strang și McGlugage (cit. de 3), demonstrează că A.D.S. este identică la obezi și la normoponderali.

Se notează însă diferențe între obezi și normoponderali în funcție de influența temperaturii ambiante asupra consumului de oxigen după alimentație (16). Expunerea la frig plus consumul alimentar cresc cheltuieala energetică aproximativ de patru ori la normoponderali în comparație cu creșterea care se semnalează la obezi.

Pentru a înțelege modificarea A.D.S. la obezi, trebuie să precizăm că termogeneza indusă de alimente, după unii autori (3), nu se limitează numai la A.D.S. Studii efectuate încă în urmă cu 60 ani demonstrează că în condițiile unei performanțe fizice constante și a unei greutăți ponderale nemodificate, ingestia calorică s-a dublat de-a lungul a 1 — 3 ani. Aceasta presupune că o parte din calorii s-au risipit, adică ,,s-au pierdut''. Termenul de ,,Luxuskonsumption'' (Gulick, 1972, cit. de 3), caută să definească tocmai această cheltuială energetică ,,risipitoare''. Fenomenul este ilustrat în fig. II.2.3. și constă în menținerea constantă a metabolismului bazal și a activității fizice

Scanned with OKEN Scanner

în caz de aport caloric alimentar crescut, cu o creștere remarcabilă a A.D.S. și foarte accentuată a energiei „risipite" (19). Unii cercetători contestă existența acestei distribuții calorice, deși datele experimentale de la animale o confirmă (3). Supraalimentația „experimentală" la voluntari umani (18, 19) nu oferă date care să susțină existența „energiei risipite". Astfel Sims (18) demonstrează

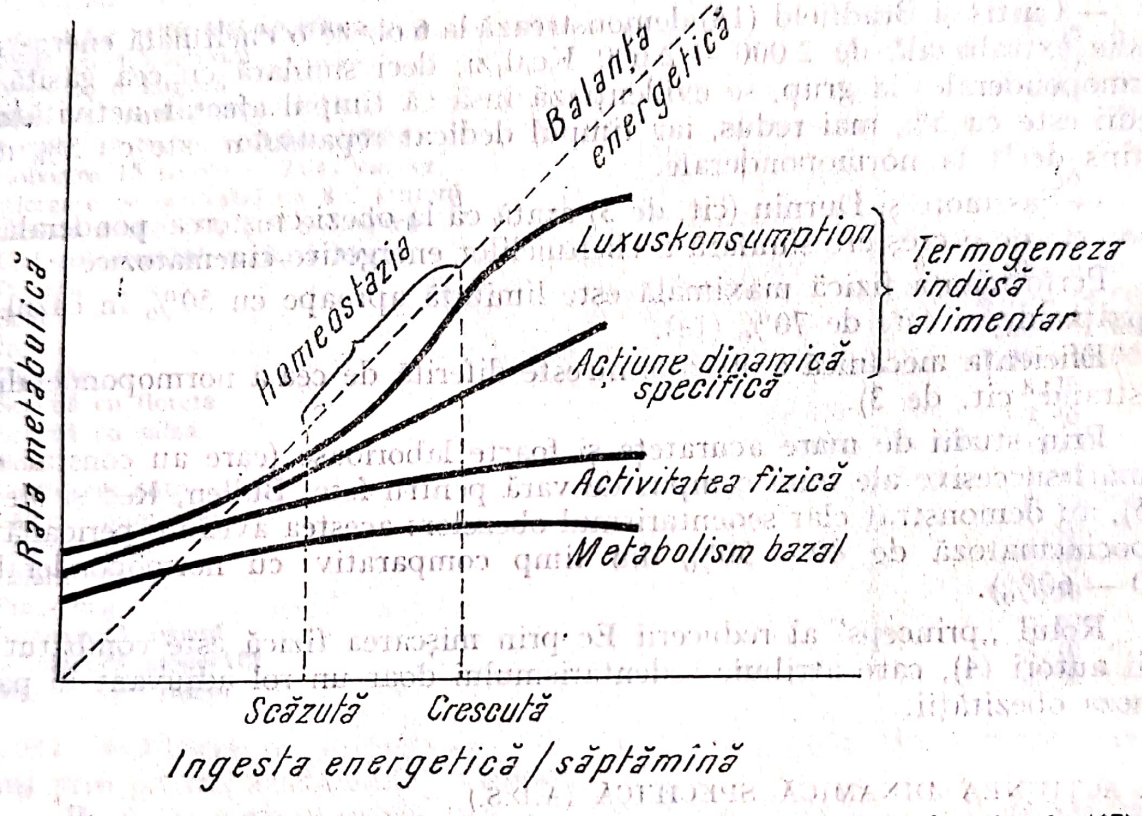


Fig. II.2.3.— Distribuție calorică în cadrul diferitelor compartimente funcționale (17).

că numărul caloriilor depozitate ca grăsime la un subiect normal supraalimentat timp de cîteva luni este mult mai redus decît ingestia calorică. La aceeași concluzie ajunge și Bray (3), care evidențiază la un subiect supraalimentat timp de 4 săptămîni cu un plus caloric de 4 000 Kcal/zi că nu se produc modificări ponderale, iar caloriile depozitate reprezintă doar 71% din cele ingerate suplimentar. Ulterior, Sims (19) arată că la un subiect normal, care a cîștigat ponderal brusc prin supraalimentație, menținerea acestei greutăți se face cu un necesar caloric „substanțial" mai mare.

Studiile de colorimetrie și biochimie a țesutului adipos efectuate în caz de obezitate umană spontană sau experimentală (20 — 22, 91, 92) arată că există un defect de adaptare metabolică în sensul că organismul utilizează căi metabolice de mare randament, cu energogeneză intensă, dar folosită pentru sinteza de ATP și nu pentru termogeneză. Așa se explică A.D.S. redusă la obezi (detalii asupra suportului metabolic al reducerii termogenezei postalimentare la obezi în cap. II.2.2.3).

E. REGLAREA BILANȚULUI ENERGETIC ȘI A GREUTĂȚII CORPORALE

Bilanțul energetic la om — ca rezultat al schimburilor energetice permanente ce au loc între organism și mediu — este guvernat de două principii:

— *principiul conservării energiei* este fundamentat pe egalitatea ce există între o valoare energetică primară și valoarea energetică finală (4) sau, cu alte cuvinte, „imput"-ul energetic este identic cu „output"-ul energetic. În cazul organismului uman, acest principiu se traduce prin ecuația pe care am amintit-o.

$$Ei \pm \Delta Ep = Ec$$

Dacă $\Delta Ep = 0$, deci în situația în care nu avem variații ponderale ce depășesc 2 — 3 kg lunar, se poate spune că:

$$Ei = Ec$$

Bilanțul energetic poate fi dezechilibrat în două sensuri:

$$Ei > Ec \text{ sau}$$

$$Ei < Ec$$

În prima eventualitate, organismul cîștigă ponderal, iar în cea de a doua scade în greutate. Intră astfel în joc și ΔEp.

— *principiul entropiei sau principiul „dezordinii" biologice crescînde* (4) se axează pe faptul că organismul uman, care este format dintr-o mare complexitate structurală și posedă o mare heterogenitate funcțională, trebuie să consume energie chimică alimentară, pe care o transformă în energie „dezordonată" cu eliberarea unei mari cantități de căldură. În timpul acestei transformări energetice, organismul își păstrează o anumită cantitate de ordine. Cu alte cuvinte, pentru a menține „starea cea mai probabilă", organismul are nevoie de o „dezordine" energetică crescîndă (cu entropie mică).

Se cunosc numeroase studii referitoare la bilanțul de energie la obezi. Simplist, se poate afirma că acesta s-ar caracteriza prin faptul greu de neacceptat că un obez ingeră multă energie alimentară fără a o consuma suficient. Rezultă *o creștere a depozitelor energetice*. De fapt, această anomalie se poate realiza prin mai multe eventualități:

a — creșterea Ei fără afectarea Ec;
b — scăderea Ec fără afectarea Ei;
c — creșterea Ei și scăderea Ec.

Cu toate aceste soluții teoretice simple și logice, studiul bilanțului de energie la obezi este adeseori neconcludent. Explicațiile sînt multiple. Ele țin de:

— variabilitatea interpopulațională și intrapopulațională și chiar intragrup sau la același individ. Astfel, anchetele alimentare au stabilit o extraordinară diferență de ingestie energetică alimentară la subiecți normoponderali care viețuiesc în condiții bio-ecologice și socio-profesionale aproape similare. Totodată, cheltuiala energetică cinematozică este și ea diferită;

— metodologia de lucru care se referă în special la aspectele cronologice ale investigațiilor (aprecierea bilanțului energetic pe termen lung și scurt) și la

modul de raportare. În acest sens, este azi unanim acceptată ca unitate de referință suprafața corporală.

Nerespectarea acestor considerente a generat multe rezultate eronate conducînd la concluzii ce nu corespundeau realității.

Dar, chiar respectînd rigorile metodologice în legătură cu variabilitatea descrisă dar neexplicabilă, este greu să se dea o interpretare fără echivoc la cauzele care produc cele trei circumstanțe arătate mai sus la punctele a, b și c — de dezechilibru energetic la obezi. Incontestabil este faptul că, în ultimă instanță, este vorba de o tulburare de reglare.

Înțelegerea tulburărilor reglatorii ale bilanțului de energie presupune analiza factorilor ce influențează atît Ei, cît și Ec. În capitolul anterior, au fost redate cheltuielile energetice (Ec). Înțelegerea Ei este posibilă doar prin prisma comportamentului alimentar. De fapt, expunerea separată a ingestiei energetice și a comportamentului alimentar se face doar din considerente ce țin de o mai bună sistematizare a materialului.

Una din filiațiile cele mai clare și indubitabile din fiziologia umană este cea dintre rezervele energetice (ΔEp: energia ponderală) și greutatea corporală. În toate variantele bilanțului energetic prezentate pînă acum, am considerat $\Delta Ep = 0$, ceea ce echivalează cu o constanță ponderală de săptămîni sau luni. Afirmația ar putea fi extinsă și prin cuvîntul „ani". Justificarea acestei lărgiri de cadru interpretativ o facem prin luarea în considerare a unor observații de foarte lungă durată (ani și zeci de ani), în care se arată că în această perioadă modificările ponderale au fost mici (3). Aceasta presupune, pe de o parte existența unei constante ponderale și, pe de altă parte, și de fapt legat de prima, prezența unei bune reglări a greutății corporale. Totuși, „bine reglat" nu înseamnă „invariabil" sau „în platou" (23). Faptele dovedesc prezența celor două eventualități. Astfel:

— în documentele „Ten state nutrition survey" din 1972 (cit. de 3), se demonstrează, la femeile și bărbații de rasă albă, o certă constantă ponderală între 30 — 60 ani. Greutatea corporală a variat, în sensul creșterii ei, doar între 21 — 30 ani. Trebuie însă notat că stabilitatea ponderală nu implică și o stabilitate a compoziției corpului. Forbs și Reina (24) evidențiază că la adulți se produce, corelativ cu vîrsta, o creștere ponderală a grăsimii procentuale și o scădere a masei slabe.

— Abraham și colab., în 1971 (cit. de 3), au măsurat greutatea corporală la 1 963 femei de rasă albă pe o perioadă de 33 — 40 ani. Demonstrează la 1 087 dintre ele o clară stabilitate ponderală;

— pe de altă parte, în 1961, Adams și colab. (cit. de 3) arată pe un grup de soldați cîntăriți zilnic timp de 7 săptămîni că la 30% din subiecți au loc variații ponderale zilnice de 0,5 kg fără a se modifica aportul caloric alimentar sau cheltuiala energetică.

Este firesc deci să concluzionăm că, deși greutatea corporală prezintă variații mici și de scurtă durată, „à la longue" ea nu rămîne practic constantă.

În ultima instanță, constanta ponderală este o problemă a *constantei depozitelor energetice*, dintre care, așa cum am arătat, trigliceridele adipocitare sînt covîrșitor preponderente (3). În figura II.2.4.a. sînt redate, după Bray

Scanned with OKEN Scanner

(3), mecanismele şi factorii care reglează depozitele energetice. Aceştia sînt sistematizaţi în:

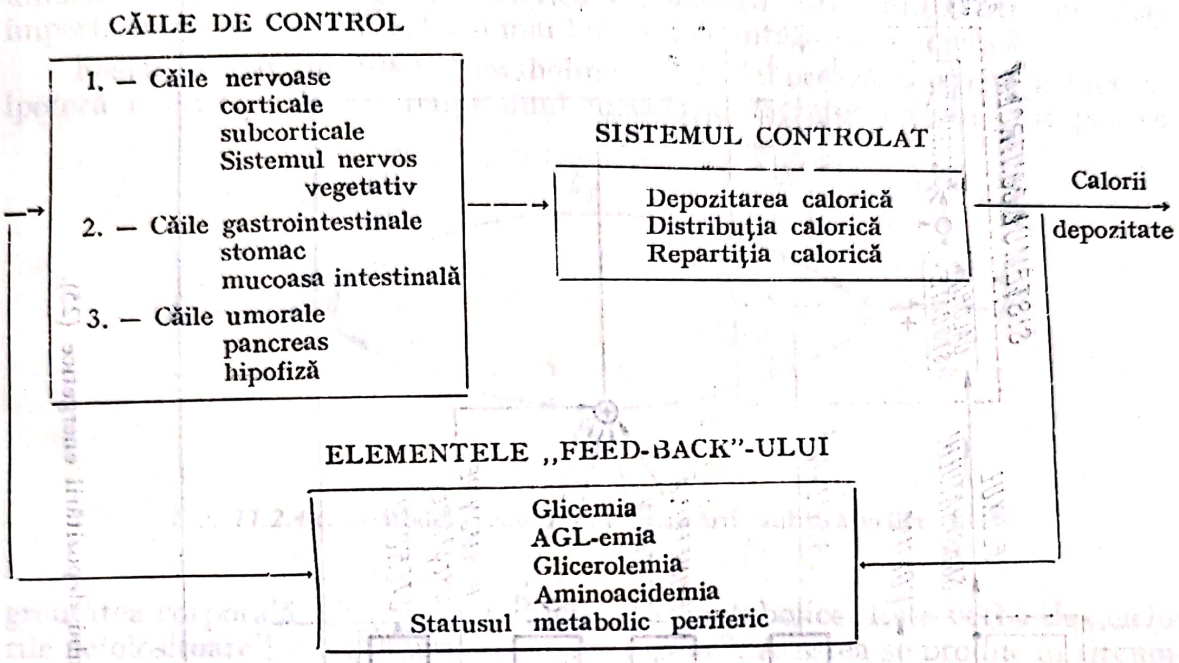


Fig. II.2.4.a.

Mecanismele şi elementele de control ale depozitelor energetice (25).

a. — *„controlori"*, respectiv *căile prin care se realizează controlul*:
— căi nervoase: — corticale
— subcorticale
— sistemul nervos vegetativ
— căi gastrointestinale: — stomac
— mucoasa intestinală
— umorale: — pancreas
— hipofiză
— suprarenală
— gonade

b. — *„sistemul controlat"*:
— depozitele calorice
— distribuţia calorică
— repartiţia calorică

c. — *„elementele feed-back-ului"*:
— glicemia
— AGL-emia
— glicerolemia
— aminoacidemia
— *status*-ul metabolic periferic.

În figura II.2.4.b. este redat în detaliu sistemul de control expus în fig. II.2.4.a.

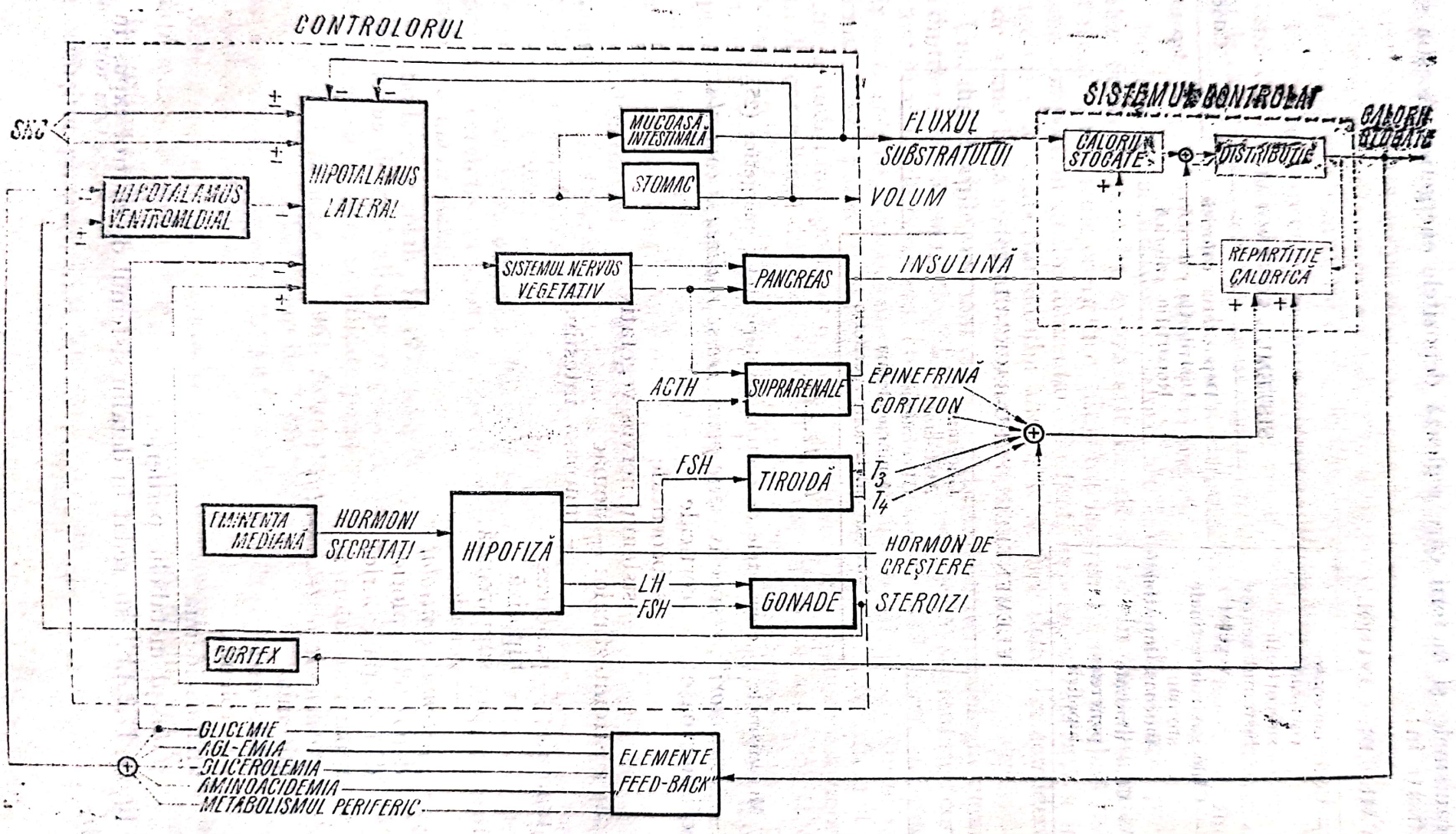


Fig. II.2.4b. — Diagrama controlului depozitării energetice (25).

Vom analiza aceste mecanisme și factori în cadrul „comportamentului alimentar", deoarece ingestia calorică alimentară este unul dintre cei mai importanți factori de control sau mai bine zis de integrare energetică.

Foarte recent, în 1980, Newsholme (376) elaborează o foarte atractivă ipoteză referitoare la existența unui mecanism reglator comun atît pentru

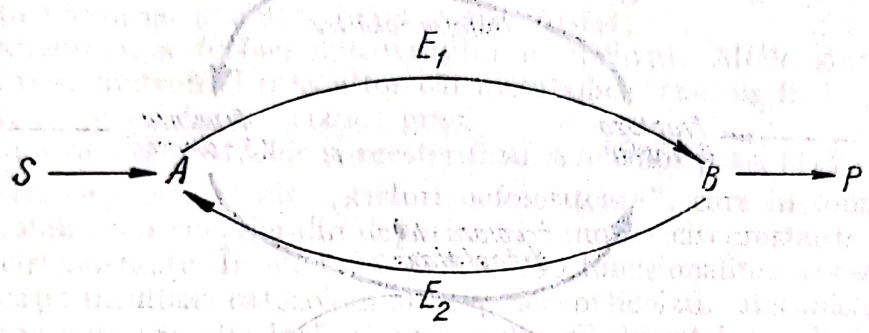


Fig. II.2.4.c. — Model ipotetic al ciclizării substraturilor (376).

greutatea corporală, cît și pentru diferite căi metabolice. Este vorba de „ciclurile nefolositoare" sau „ciclizarea substraturilor". Acestea se produc în circumstanța în care există o reacție biochimică într-o anumită direcție a căii metabolice (A spre B în fig. II.2.4.c.), alături de o altă reacție în sens opus (B spre A în aceeași figură). Ambele reacții sînt distincte din punct de vedere chimic, necesitînd deci enzime diferite. Luînd în considerație exemplul ipotetic din fig. II.2.4.c., se înțelege că pentru transformarea S în P substraturile intermediare A și B vor fi „ciclizate" prin intermediul a două enzime E_1 și E_2. Din punct de vedere energetic, trebuie să precizăm că pentru fiecare moleculă A convertită în B și înapoi în A, energia chimică se transformă în căldură, care se pierde în mediu. Din acest motiv, ciclizarea substratului este descrisă ca o „scurgere de energie", fiind deci un „ciclu nefolositor" (376).

Un exemplu concret al „ciclizării substratului" este cel din fig. II.2.4.d., care reprezintă transformarea reciprocă dintre fructozo-6-fosfat și fructozodifosfat (1—6 fosfat) din cadrul glicolizei.

Ciclul este important în controlul ratei degradării glicogenului pînă la lactat, furnizîndu-se energie pentru activitatea musculară în condiții de hipoxie sau anaerobioză. În timpul acestror operații, o moleculă de ATP se hidrolizează în A.D.P. și fosfat cu eliberare de căldură. Cu alte cuvinte, o rată crescută a ciclului are două consecințe:

— pe plan energetic, rezultă o transformare crescută a energiei chimice în căldură, deci o creștere a Ec;

— pe plan metabolic, se constată o modelare destul de sensibilă a controlului metabolic.

Primul aspect are implicații în controlul greutății corporale, iar cel de al doilea în reglarea metabolică. Ambele sînt intercondiționate și supuse unui riguros control, realizîndu-se în final o integrare în cadrul diferitelor circumstanțe. Așa, de exemplu, în fig. II.2.4.e. este redată rata ciclului descris și rata

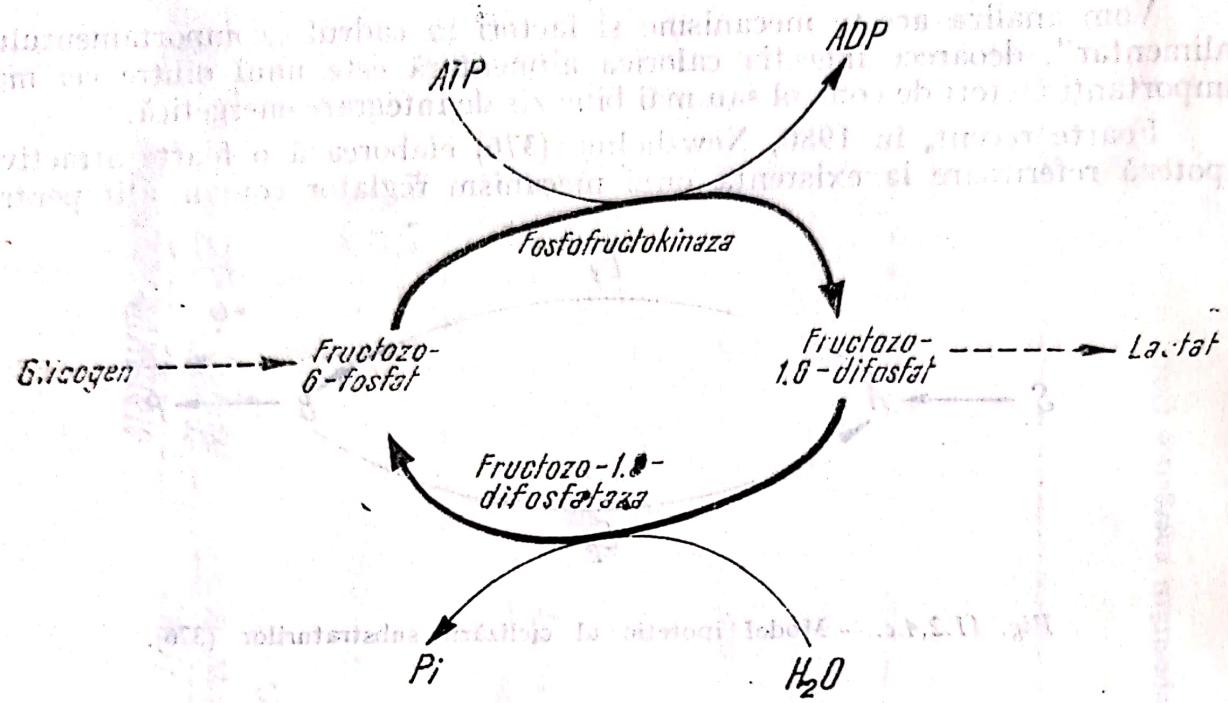


Fig. II.2.4.d. — Ciclul „fructozo-6-fosfat-fructozo 1-6-difosfat" din cadrul glicolizei (376).

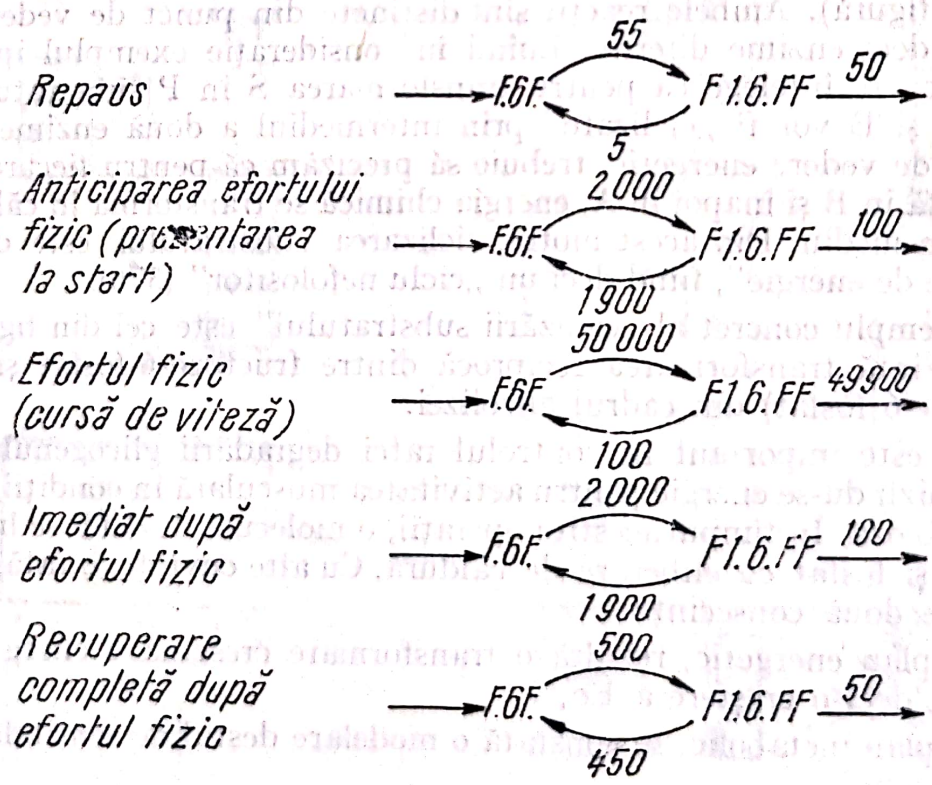


Fig. II.2.4.e. — Rata ipotetică a ciclului „fructozo-6-fosfat (F.6.F) fructozo-1-6-difosfat (F.1.6.FF) și a glicolizei, înainte, în timpul după un efort fizic. Cifrele din dreapta exprimă rata glicolizei. Remarcăm că rata ciclului este de 90 de ori mai mare după recuperarea completă decît în repaus (376).

Scanned with OKEN Scanner

glicolizei musculare la un subiect în stare de repaus, înaintea și în timpul unui efort muscular intens și rapid (cursă de viteză) și după realizarea efortului. Factorul care a controlat magnitudinea acestei rate a fost nivelul catecolaminelor circulante.

Se cunosc și alte exemple de „ciclizare a substraturilor" sau „cicluri nefolositoare", din care unele controlează rata gluconeogenezei hepatice:

— transformarea glucozei în glucozo-6-fosfat;

— transformarea fosfoenolpiruvatului în piruvat. Altele sînt operate în țesutul adipos, controlînd rata altor căi metabolice, cum ar fi:

— sinteza și oxidarea acizilor grași;

— hidroliza trigliceridelor și reesterificarea acizilor grași (378).

Probabil că există și alte „cicluri nefolositoare", care în totalitate controlează mobilizarea energiei din depozite în anumite circumstanțe și stocarea ei în alte circumstanțe. În mod neîndoielnic, în funcționalitatea acestor cicluri sînt implicați: insulina, catecolaminele, glucocorticoizii. Mecanismele intime nu sînt cunoscute. Se știe însă că rata ciclizării diferitelor cicluri variază în funcție de activitatea persoanei. Așa de exemplu, alimentația stimulează ciclurile implicate în controlul stocării energiei, iar exercițiul fizic .și *stress*-ul stimulează ciclurile ce controlează mobilizarea și utilizarea combustibililor energogeni.

S-a efectuat cuantificarea energiei cheltuite prin ciclizarea substraturilor, luîndu-se ca exemplu rata maximă a ciclizării dintre fructozo-6-fosfat și fructozo—1—6-difosfat în musculatura umană (376). Reacțiile descrise sînt stimulate în timpul stadiilor precoce ale *exercițiului fizic*. Astfel, rata maximă a ciclului în mușchiul cvadriceps la om este de 2,0 umoli. $min^{-1} \cdot g^{-1}$. Un „tur" al ciclului produce hidroliza unei molecule de A.D.P. sau 2,0 umoli de ATP $min^{-1} \cdot g^{-1}$. Dacă considerăm că activitatea fructozobifosfatazei este similară în toți mușchii, un bărbat de referință de 70 kg cu o masă musculară de 40% din greutatea corporală și hidrolizînd 1 mol de ATP va produce o eliberare de energie sub formă de căldură de 84 KJ. Aceasta înseamnă că la o rată maximă a ciclului se va pierde o cantitate de 6 770 KJ . zi^{-1}, adică 50% din ingestia energetică zilnică (376). Este însă imposibil de presupus că acest ciclu va funcționa în ritm maxim 24 de ore. Autorul demonstrează un fenomen energetic legat de exercițiul fizic, care are o semnificație deosebită. Astfel, s-a demonstrat că prin „ciclizarea substraturilor" se „pierde" energie nu numai în timpul exercițiului fizic, ci și o lungă perioadă care urmează după aceea; fenomenul se explică prin menținerea la un nivel crescut a catecolaminelor, care stimulează printre altele și ciclul „glicogen-glucozo-1-fosfat" în mușchi și ficat.

Este deosebit de elocvent faptul că scăderea greutății corporale prin „ciclurile nefolositoare" este operantă nu numai în timpul unei activități fizice, ci și în perioada postexercițiu.

În timpul unui *stress psihic acut* se produce o creștere a activității multor cicluri implicate în mobilizarea și utilizarea „combustibililor" energogeni (glucoză și AGL). De exemplu, dacă o circumstanță stressantă stimulează activitatea ciclului „fructozo-6-fosfat — fructozo-1-6-difosfat", la o rată maximă pentru 5', dar de 10 ori pe zi, se va produce o pierdere de energie

de 235 KJ/zi. Carruthers (cit. de 376) afirmă că astfel de situații stressante în care se produce o hipercatecolaminemie sînt frecvente în viața cotidiană, exemplul cel mai elocvent fiind conducerea unui automobil.

Așa cum s-a mai amintit, în *stările postalimentare* termogeneza este intensificată. Explicația — prin prisma „ciclurilor nefolositoare" — este următoarea (376);

— în urma ingestiei calorice, are loc creștera glicemiei, AGL, aminoacizilor — care vor stimula „ciclurile nefolositoare" prin creșterea concentrației substraturilor;

— pe de altă parte, s-a demonstrat că în perioada de foame activitatea sistemului nervos simpatic este scăzută (379), iar în timpul și după ingestia alimentară activitatea acestuia este amplificată, fiind crescut și nivelul catecolaminelor tisulare (380).

S-a calculat că, în eventualitatea în care termogeneza postalimentară se menține 100′ timp în care activitatea ciclului „fructozo-6-fosfat — fructozo-1-6-difosfat în mușchi este crescută doar cu 10%, se vor pierde 47 KJ/zi în accepțiunea că subiectul se alimentează de trei ori în cursul unei zile.

Interrelația dintre controlul metabolic și controlul greutății corporale prin modularea „ciclurilor nefolositoare" sau „ciclizarea substraturilor" este postulată de Newsholme (376) astfel:

— catecolaminele produc o creștere a ratei ciclurilor atunci cînd ingestia calorică anterioară a depășit necesitățile;

— dacă ingestia calorică anterioară a fost sub necesar, rata ciclurilor este scăzută tot prin intermediul catecolaminelor, al căror nivel scade;

— creșterea ingestiei calorice se însoțește și de creșterea insulinemiei, în timp ce cheltuiala energetică din timpul exercițiului fizic duce la scăderea insulinei serice.

Din interrelația acestor hormoni majori, rezultă următoarele „circumstanțe energometabolice":

— o rată crescută a „ciclurilor inutile" este produsă de hipercatecolaminemie și hiperinsulinemie; hiperfuncția ciclurilor se însoțește de creșterea termogenezei, deci consum energetic și scădere ponderală;

— o rată intermediară a ciclurilor este produsă de hipercatecolaminemie și scăderea insulinemiei;

— rata redusă a ciclurilor este consecința scăderii ambilor hormoni.

Analizînd ipoteza lui Newsholme, C. Cahill (377) o consideră deosebit de atractivă și plauzibilă. Autorul oferă și alte exemple în care rata „ciclurilor nefolositoare" modelează controlul metabolic și greutatea corporală. Astfel este cazul feocromocitomului, unde hipercatecolaminemia produce o creștere a cheltuielilor energice cu 20—30%. Cahill (377) consideră că amplificarea consumului de oxigen în timpul ingestiei alimentare persistă încă 2 — 3 zile după aceasta (similar cu fenomenul descris de Newsholme în cazul exercițiului fizic). Explicația ar fi activarea „ciclurilor" prin intermediul hormonilor tiroidieni a căror concentrație crește în timpul alimentației hipercalorice (381). Așa se explică și starea de „consum de lux" (*Luxuskonsumption*) pe care am descris-o.

Scanned with OKEN Scanner

Se pare că atît dieta, cît și exercițiul fizic produc modificări ale „tipului" metabolic de urgență, dar care pot persista ore și zile după ce acțiunea stimulatoare a încetat. Cahill (377) definește acest fenomen „memorie metabolică".

Un exemplu elocvent de „memorie metabolică" este oferit de modificările complexe care se constată la cei ce exercită un efort fizic intens și prelungit. Astfel, la maratoniști (282) se constată o creștere a concentrației HDL, care se menține mult timp după prestarea efortului fizic. O altă modificare benefică indusă de hipercinematoză este creșterea cineticii receptorilor insulinici la suprafața monocitelor (383). Aceasta explică scăderea insulinemiei după prestarea unui efort fizic.

II.2.3. COMPORTAMENTUL ALIMENTAR

A. DEFINIREA TERMENILOR

a. FOAMEA

Foamea este definită prin „suma senzațiilor determinate de nevoia fizică de alimentare" (26) sau ca: „senzația puternică de a mînca, asociată cu contracții ritmice ale stomacului gol" (80). Foamea, ca și sațietatea, sînt senzații înnăscute dependente de morfofuncționalitatea sistemului nervos.

Se disting două tipuri de foame (26):

— *Foamea globală*: o senzație unică, provocată de necesități plastice și energetice și care se repercutează asupra comportamentului general în sensul că apare la anumite ore, de regulă corespunzătoare cu momentele anterioare ale ingestiei de alimente.

— *Foamea calorică*: este senzația care reglează aportul alimentar în funcție de necesitățile energetice.

b. APETITUL

Termenul de „apetit" definește dirijarea preferențială pentru anumiți „constituenți alimentari" (26). El nu este înnăscut, depinzînd de experiențele plăcute anterioare legate de actul ingerării alimentelor.

Deosebim două tipuri de apetit (26);

— *apetituri specifice*, care dirijează repartiția calitativă a constituenților alimentari energetici și neenergetici în scopul adaptării aportului alimentar la nevoile latente. La om, semnificația sa este minoră deoarece obiceiurile alimentare culinare, tradiționale sau familiale, asigură o diversificare și un suficient echilibru alimentar;

— *apetituri preferențiale*, care condiționează preferința spre alimentele ce produc senzații plăcute gustative, olfactive și vizuale — marea lor majoritate fiind prezente și în experiențele anterioare ale subiectului.

c. SAȚIETATEA

Sațietatea este o senzație plăcută, dar mai imprecisă decît apetitul (ca localizare), ce se instalează după ingerarea unor cantități suficiente de alimente (26). Ea produce dispariția foamei și oprirea actului alimentației. Deși pragul

de apariție al senzației de saţietate variază mult în funcție de individ sau chiar la același individ în raport cu numeroși factori, ea reprezintă un mecanism de adaptare împotriva depășirii necesităților energetice (nu întotdeauna), a capacităților metabolice și digestive.

d. REPULSIA (AVERSIUNEA)

Repulsia sau aversiunea este senzația de disconfort provocată de unele alimente, legată de experiențele anterioareale ingerării lor. Repulsia, la fel cu apetitul este un reflex condiționat (8).

În concluzie, raporturile reciproce ale celor patru tipuri de senzații provocate de actul alimentar se pot rezuma astfel:

— senzațiile înnăscute (reflexe necondiționate) sînt:
— foamea și oponenta sa, saţietatea;
— senzațiile dobîndite (reflexe condiționate) sînt:
— apetitul și oponenta sa, repulsia.

e. COMPORTAMENTUL ALIMENTAR

Comportamentul alimentar este un termen ce definește reacțiile complexe psihice, somatice și motorii ale organismului, declanșate de anumiți stimuli interni, dar mai ales de alimente (8).

Comportamentul alimentar are un determinism complex: psihic, familial, socio-profesional, economic, cultural și, uneori, religios.

Se pot deosebi două tipuri majore de comportament alimentar:

— *rațional,* caracterizat printr-o atitudine normală față de hrana pe care o consumă obișnuit, higienic, conform necesităților calorice şi cuprinzînd principiile nutritive cunoscute:

— *nerațional* în două sensuri:

— *restrictiv,* caracterizat printr-un consum alimentar inferior necesităților;

— *abuziv,* definit prin ingestii calorice hipercalorice (global sau preferențial) acute și/sau cronice, uneori prin mese unice, dar care acoperă sau depășesc necesarul caloric din ziua respectivă; frecvent, se constată un consum crescut de alcool.

După Jordan (32), comportamentul alimentar uman este alcătuit din patru mari componente:

— *priza alimentară,* care la rîndul ei este caracterizată prin:
— cantitatea prizei
— numărul prizelor
— distanța dintre prize
— timpul acordat pentru priză (masă)
— timpul acordat pentru masticație;
— *constante fiziologice și psihologice,* cum sînt:
— preferința pentru anumite alimente
— atitudinea față de anumite alimente
— foamea
— dispoziția fizică și psihică a organismului;

— *activităţi comportamentale executate înaintea sau în timpul prizei alimentare*:
— plimbat
— citit
— urmărirea programului la televiziune etc.;
— *stimulii externi*, care preced sau parvin concomitent cu ingerarea alimentelor:
— orarul (timpul) în care se desfăşoară ingestia
— locul unde are loc priza alimentară
— prezenţa altor persoane
— caracteristicile organoleptice ale alimentelor
— disponibilitatea alimentelor
— capacitatea şi posibilitatea selecţiei alimentelor.

Reglarea comportamentului alimentar, deci a ingestiei de hrană este un factor foarte complex. Se ştie că necesităţile energetice ale organismului sînt continui în cursul unei zile, dar cu variaţii cantitative. Aporul energetic alimentar este însă discontinuu. Reglarea comportamentului alimentar trebuie să se facă pe acest „fond" particular. Se cunosc două tipuri de reglări ale ingestiei de hrană:
— reglarea pe termen scurt
— reglarea pe termen lung.

Pentru o înţelegere mai bună, vom expune întîi bazele neuroanatomice ale reglării şi factorii care o influenţează.

B. BAZELE NEUROANATOMICE ALE REGLĂRII COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

Bazele neuroanatomice ale reglării comportamentului alimentar — respectiv centrii hipotalamici care comandă senzaţia de foame şi inhibiţia — au fost elucidate graţie cercetărilor experimentale pe animale şi în special pe şobolan. De la început precizăm şi de fapt reluăm aserţiunea lui Edholm (73): „omul nu este şobolan" — cu referire la comportamentul alimentar şi reglarea sa neurohormonală. Acceptăm totuşi faptele de experiment la animale, pe care le transpunem parţial în fiziologia şi fiziopatologia umană. Facem aceasta cu multă prudenţă deoarece domeniul de care ne ocupăm este dominat de multe date contradictorii.

Metodologia fundamentală, care a stat la baza studiilor referitoare la rolul sistemului nervos în reglarea comportamentului alimentar, este redată în tabelul II.2.7. S-a urmărit ingestia de hrană la animale după trei manipulări experimentale: provocarea unor leziuni distructive, stimularea electrică şi stimularea chimică cu norepinefrină (3). Acestea s-au aplicat pe diferite regiuni topografice ale creierului, obţinîndu-se următoarele rezultate:

— *creşterea ingestiei de alimente*, urmată în cîteva săptămîni de obezitate, apare după:
— provocarea de leziuni distructive în hipotalamusul ventromedial, nucleii amigdalieni şi prin lobotomia frontală;
— stimularea electrică a hipotalamusului lateral, ariei septale, talamusului, tegmentului şi în zona *girus cingulatum*;

Tabelul II.2.7.

Modificările ingestiei alimentare după manipulări experimentale asupra diferitelor regiuni ale creierului (după Bray, 3)

Regiunea manipulată a creierului	Modificări în ingestia alimentară, după:		
	Leziuni distructive	Stimulare electrică	Stimulare chimică cu norepinefrină
Hipotalamusul medial	↑	—	↑
lateral	↓	↑	↑
Aria septală	—	↑	nici un efect
Talamusul	?	↑	↑
Globus pallidus	↓	—	↑
Nucleul caudat	↓	↓	—
Tegmentum	↓	↑	—
Amigdala	↑	variabil	nici un efect
Lobotomie frontală	↑	—	—
Girus cingulatum	—	sau variabil	↑

— *scăderea ingestiei de alimente* este produsă de:

— leziuni distructive din hipotalamusul lateral, *globus pallidus*, nucleul caudat, tegmentum;

— stimularea electrică a nucleului caudat.

Multe cercetări experimentale au fost efectuate cu referire la hipotalamus (3, 26). S-a demonstrat că în aria ventromedială există așa-numitul „centru al foamei", iar în aria laterală este așa-numitul „centru al sațietății" (3, 26). În tabelul II.2.8., redăm, după Bray (3), modificările ingestiei alimentare prin executarea unor manipulări experimentale în cele două arii hipotalamice arătate. Precizăm că efectele nu sînt întotdeauna identice, deși manipularea se execută asupra acelorași regiuni. Astfel:

— În aria ventromedială: creșterea ingestiei de hrană se obține prin producerea de leziuni distructive, injectarea de ClNa și norepinefrină (3, 26), în timp ce injectarea de glucoză este urmată de același efect după o perioadă de latență mai lungă. Injectarea de procaină provoacă scăderea ingestiei de hrană (3, 26).

— În aria laterală: scăderea ingestiei de hrană apare după producerea de leziuni distructive ori injectarea de procaină sau izoproterenol. Creșterea ingestiei de hrană este consecutivă stimulării electrice, injectării de sol. ClNa hipertonică sau norepinefrină (3, 26).

Tabelul II.2.8.

Manipulări experimentale asupra hipotalamusului (3)

Manipulări experimentale	Modificări ale ingestiei alimentare	
	Aria ventromediană	Aria laterală
Leziune	↑	↓
Stimulare electrică	↓	↑
Procaină	↑	↓
Soluție hipertonică ClNa	↓	↑
Glucoză	(latență lungă)	— (insulina induce foamea)
Norepinefrină	↑	↑
Izoproterenol	—	↓

Prin manipulări experimentale variate, efectuate și pe alte formațiuni encefalice, s-a ajuns la elaborarea unei scheme a determinismului comportamentului alimentar (fig. II.2.5.) (26).

Neocortexul — Condiționare
↓
Sistemul limbic — Obiceiuri, preferințe
— Apetit discriminativ
↓
Hipotalamu — Centrul foamei (stimularea foamei)
— Centrul saţietăţii (inhibiţia foamei)
↓
Trunchiul cerebral — Reflexe alimentare (masticație, salivație, deglutiție, supt etc.)

Fig. II.2.5. — Determinismul comportamentului alimentar (26).

— Condiționarea, motivația alimentară își are originea în structuri supradiencefalice, probabil în nucleul palid. Acesta primește impulsuri multiple senzitivosenzoriale, emițînd comenzi prin ansa lenticulară Gratiolet (26).

— Sistemul limbic și lobul prefrontal, care primesc impulsuri din diferite arii, controlează la rîndul lor activitatea hipotalamusului (26). Efectele lezării sistemului limbic asupra comportamentului alimentar sînt cu atît mai pregnante cu cît această funcție este mai corticalizată, de exemplu la maimuță. Unul din cele mai importante roluri ale sistemului limbic este reglarea apetitului, preferențial prin circuite care presupun informații periferice (compoziția mediului intern) preluate de receptorii neocortexului. Sistemul limbic închide circuitul, elaborînd reflexe condiționate de experiențe anterioare (26). Se pare că și lobul prefrontal are rol în determinismul apetitului preferențial (26).

— Hipotalamusul cu cei doi așa-numiți „centri ai foamei" (ventromediali) și ai „saţietăţii" (lateral) ar fi deci un loc de integrare prin analiza și sinteza informațiilor sosite aici pe cale nervoasă sau umorală și apoi prin activarea centrilor nervoși inferiori — adică formațiunile trunchiului cerebral. Acestea controlează masticația, salivația, deglutiția.

Morgane (cit. de 26) afirmă că la șobolan centrul foamei este format din două zone funcționale: una în hipotalamusul ventromedial, care controlează comanda bazală de alimente, și o altă zonă în hipotalamusul lateral, care controlează comanda foamei. De fapt, mecanismul saționării se realizează prin inhibiția așa-numitului „centru al foamei din zona laterală a hipotalamusului".

C. FACTORII REGLATORI AI COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

a. NEUROFIZIOLOGIA COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

Cercetările moderne de neurofiziologie, în special de electroneurofiziologie, au reconsiderat în totalitate bazele anatomice cu rol în reglarea comportamentului alimentar, Lor li s-au adăugat demonstrațiile referitoare a existența și semnificația căilor noradrenergice (NA) și dopaminergice (DA) ln creier. A fost posibil, astfel, să se elaboreze un concept modern al reglării îngestiei alimentare. Acesta are următoarele puncte de referință fundamentale:

a.1. RECONSIDERAREA ROLULUI NUCLEILOR HIPOTALAMICI CA CENTRI AI FOAMEI ȘI SAȚIETĂȚII

Date de electroneurofiziologie au demonstrat clar că nucleii ventromediali și laterali nu sînt decît „părți" dintr-un sistem mult mai complex, extins în întregul creier. „Inima" acestui sistem sînt neuronii septopreopticohipotalamici. Porțiunea medială a acestui sistem are funcții neuroendocrine, iar porțiunea laterală are funcții somatice sau viscerale (31). S-au descris conexiuni ale acestui sistem cu multiple formațiuni din creier: formația reticulată, sistemul limbic, amigdala, lobul frontal, hipocampusul, fornixul, cortexul frontal și cingulat (31). În cadrul acestui sistem foarte complex, se realizează o integrare atît a răspunsurilor viscerale, cît și a celor somatice (31). Oricum, s-a demonstrat că nucleii ventromediali și laterali ai hipotalamusului nu au nici o „specializare" legată de reglarea ingestiei de hrană. Se afirmă că răspunsurile neuronale ale acestor nuclei sînt identice cu cele obținute în alte zone ale hipotalamusului (28). Mai mult, se conchide că: „hipotalamusul ventromedial nu este centrul saționării (45).

a.2. ROLUL CĂILOR CATECOLAMINICE ÎN COMPORTAMENTUL ALIMENTAR (28–31, 37–41, 45, 59).

S-a demonstrat la șobolan, și probabil că faptele sînt în acest caz valabile și la om, că există două mecanisme catecolaminice care controlează foamea:

— primul este noradrenergic (NA) și stimulează ingerarea hranei; el cuprinde receptorii alfa-adrenergici localizați în regiunea hipotalamică medială și este mediat prin intermediul căii adrenergice cu origine în creierul mijlociu, urcînd la diencefal prin regiunea periventriculară;

— al doilea este dopaminergic (DA); el suprimă ingerarea hranei; cuprinde receptorii beta-adrenergici localizați în hipotalamusul antero-

Scanned with OKEN Scanner

lateral și este mediat printr-o cale DA recent evidențiată intradiencefalic cu origina în creierul mijlociu.

În fig. II.2.6. este redată localizarea căilor noradrenergice și dopaminergice așa cum ne apare printr-o secțiune frontală prin creierul de șobolan la nivelul hipotalamusului tuberal (81).

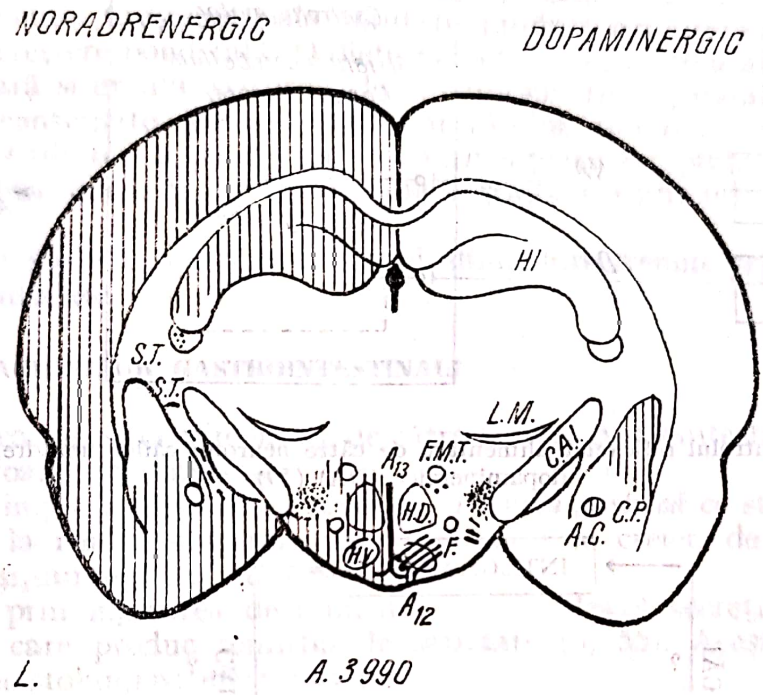


Fig. II.2.6. — Distribuția norepinefrinei și a dopaminei în creierul de șobolan. Partea hașurată reprezintă regiunile din hipotalamusul ventral (H.V.) sau lateral (L.) în care leziunile distructive produc hiperfagie sau afagie.

H. I. = hipocampus; L. M. = Lemnisc medial; CA. I. = Capsula internă; A. C. = Nucleul amigdalian central; C. P. =Putamenul caudat; F. M. T. = — Tractul mamilotalamic; H. D. = Nucleul dorsomedial: H. V. = Nucleii hipotalamici ventromediali; S. T. *Stria teminalis* (81).

Referitor la modalitatea intimă prin care căile catecolaminice controlează comportamentul alimentar, apare ca foarte interesantă ipoteza lui Roberts (cit. de 59) și redată în fig. II.2.7. Este vorba de „controlul motor", exercitat de cortexul cerebral și cerebelos, redat sub forma unor circuite preprogramate. Neuronii căii noradrenergice și ai căii dopaminergice acționează asupra neuronilor cortexului cerebral și cerebelos prin intermediul sinapselor pe care le fac cu interneuronii acidului gamma-aminobutiric (GABA). Interneuronii GABA exercită un efect inhibitor asupra circuitelor preprogramate. Prin sinapsa NA și DA cu GABA se dezinhibează aceste circuite preprogramate, declanșîndu-se reflexele motorii „de alimentație" (59). O altă acțiune a catecolaminelor, care ar explica influența lor asupra comportamentului alimentar, este aceea de reglare a concentrației transmembranare de calciu, ion cu rol deosebit în transmiterea informației neurochimice (Panksepp, cit. de 3). Această ipoteză atractivă (sinapsa NA și DA cu

GABA) ar răspunde în felul acesta la marile semne de întrebare nelămurite pînă acum referitoare la interrelația dintre mecanismele integratoare ale hipotalamusului și controlul motor al comportamentului alimentar (fig. II.2.8.).

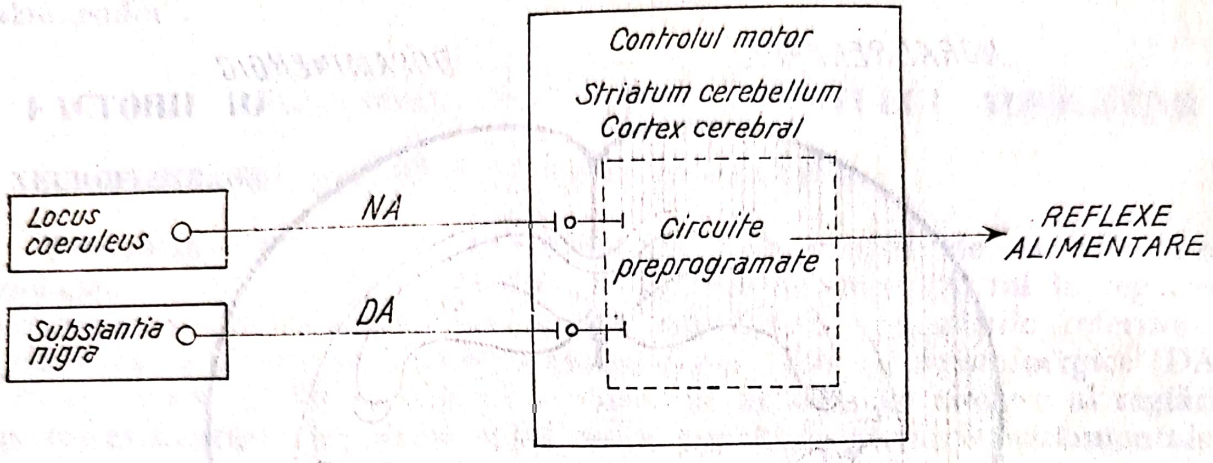


Fig. II.2.7. — Controlul reflexelor alimentare de către neuronii căilor noradrenergice (NA) și dopaminergice (DA) (59).

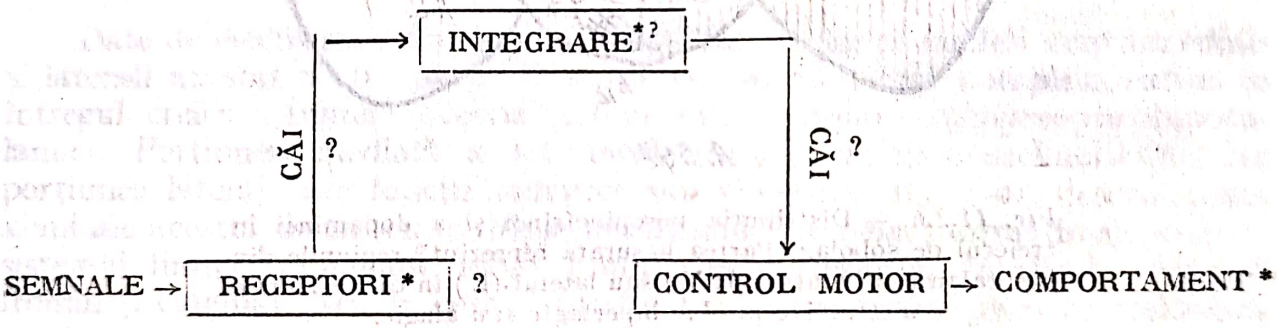


Fig. II.2.8. — Necunoscutele care dominau încercarea de a stabili o interrelație între mecanismele integratoare ale hipotalamusului și controlul motor al comportamentului alimentar (59).

Trebuie să precizăm că datele neurochimiei converg spre ideea că în reglarea comportamentului alimentar intervin nu numai căile catecolaminice (adrenalina, noradrenalina și dopamina), ci și indolaminele (serotonina), acetilcolina, prostaglandinele și cAMP (23).

b. PALATABILITATEA, GUSTUL, FACTORII EXTERNI COGNITIVI ȘI VOLUNTARI

Factorii externi și cognitivi au fost implicați în ultimii ani tot mai mult în reglarea energetică la fel ca și *controlul voluntar*. Acestea sînt de fapt modalitățile prin care operează asupra echilibrului energetic și greutății corporale, factorii sociali, culturali și economici. Așa de exemplu, un subiect „instruit" are capacitatea de a-și impune singur restricții alimentare. Este vorba de „apetitul înhibat". Nu se cunoaște încă în ce măsură acești factori intervin în reglarea de lungă durată (415).

Palatabilitatea este un alt factor care influențează ingestia alimentară. Ea definește răspunsul hedonic al organismului la alimente și de fapt se referă la calitatea stimulilor alimentari care le determină acceptabilitatea. Palatabilitatea depinde de unele proprietăți ale alimentelor: gust, miros, aromă, variație, compoziție, aspect, ambianță, cît și de factori sociali, culturali, economici, statusul fiziologic al organismului sau asocierea conștientă a altor alimente. Creșterea palatabilității produce amplificarea ingestiei alimentare și creștere ponderală. O dietă monotonă scade palatabilitatea, ingestia alimentară și greutatea corporală. În timpul mesei palatabilitatea pentru alimentele consumate scade treptat dar rămîne crescută pentru cele necunoscute. În felul acesta palatabilitatea influențează acceptabilitatea, referința și selecția alimentară. Se pare că aceasta se realizează prin intermediul endorfinelor (413).

Rolul *gustului* în reglarea ingestiei alimentare trebuie privit în corelație cu palatabilitatea.

c. ROLUL FACTORILOR GASTROINTESTINALI

Reglarea ingestiei alimentare de către factori gastrointestinali se produce prin următoarele mecanisme:

c.1. — ingestia alimentară produce *distensia gastrică* ce stimulează vagul, iar acesta, la rîndul său, transmite informații în creier, de unde se decide sațietatea și/sau oprirea alimentelor (3);

c.2. — prin ingerarea de alimente se stimulează secreția unor *hormoni intestinali*, care produc senzația de sațietate (3, 55). Aceștia sînt: (55):

— colecistokinina: efect puternic;
— octapeptidul colecistoxininei: efect puternic;
— pentagastrina: efect redus;
— gastrinele I și II: efect redus.

Secretina și enteroglucagonul nu au nici un efect asupra sațietății (55).

c.3. — *Absorbția precoce a nutrimentelor* constituie un semnal pentru oprirea actului alimentar (3). Unul din nutrimentele rapid absorbite este glucoza, care se pare că exercită primul efect de oprire a ingestiei.

Organismul este dotat cu glucoreceptori în regiunea gastroduodenală, hepatică și în hipotalamusul lateral. Relația dintre aceștia este redată în fig. II. 2. 9. Funcționalitatea sistemului este complexă și presupune integri-

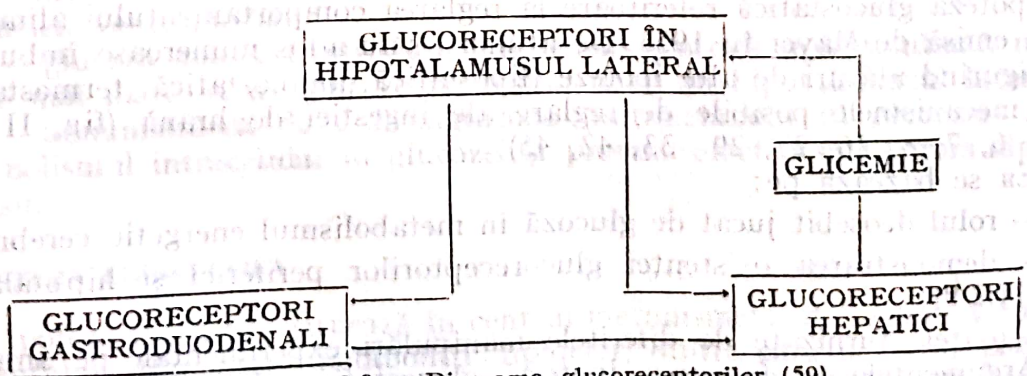


Fig. II.2.9. — Diagrama glucoreceptorilor (59).

tatea sistemului portal și în special a vagului, care transmite informații de la receptorii gastroduodenali și hepatici în hipotalamusul lateral. Atît glucoreceptorii periferici, cît și cei centrali sînt stimulați nu atît de nivelul glicemiei, cît mai ales de diferența arteriovenoasă a glucozei, care reflectă gradul de utilizare a acesteia. O diferență mică denotă o utilizare slabă, ceea ce excită glucoreceptorii și, pe căile știute, se declanșează foamea. Saţietatea este inițiată treptat prin creșterea diferenței arteriovenoase, care scade gradul de stimulare al receptorilor specifici (3, 23).

d. ROLUL INSULINEI ȘI AL ALTOR HORMONI (ESTEROGENII ȘI STH)

Insulina crește ingestia alimentară prin provocarea unei foame intense (3). Mecanismele care explică acest efect sînt:

— directe: prin excitarea de către insulină a receptorilor insulinici specifici localizați în hipotalamus. Oomura în 1975 (46) a demonstrat prezența acestor receptori în hipotalamusul lateral (fig. II.2.11), afirmînd că insulina are un rol deosebit în modificarea funcționalității sistemului nervos central și indirect în modelarea metabolismului periferic (3). Existența lor a fost demonstrată indirect în 1972 de către Szabo și Szabo (82), care arată că injectarea de insulină în artera carotidă scade glicemia după 10′. Efectul este abolit de serul ce conține anticorpi antiinsulinici;

— mecanismele indirecte de modulare a comportamentului alimentar sînt datorate scăderii glicemiei (3).

Estrogenii modifică comportamentul alimentar la animale. Administrarea de estrogeni scade ingestia alimentară (Sullivan, cit. de 3). Implantul de estrogeni în nucleul ventromedial de asemenea reduce ingestia (Wade, cit. de 3). Se pare că estrogenii acționează atît asupra hipotalamusului ventromedial cît și asupra celui lateral (3).

Hormonul somatotrop este al treilea hormon care intervine în reglarea comportamentului alimentar (3). La om, după hipofizectomie, ingestia alimentară este redusă, creșterea încetează, dar apare totuși obezitatea (Tanner și Whitehouse, cit. de 3). Mecanismele intime nu se cunosc. Se pare că rolul STH în producerea obezității este minor.

e. IPOTEZA GLUCOSTATICĂ

Ipoteza glucostatică referitoare la reglarea comportamentului alimentar a fost emisă de Mayer în 1953. De atunci i s-au adus numeroase îmbunătățiri, figurînd alături de alte ipoteze (lipostatică, aminostatică, termostatică) între mecanismele posibile de reglare ale ingestiei de hrană (fig. II.2.10) (3, 4, 6, 7, 8, 26, 27, 29—33, 42, 45).

Ea se bazează pe:

— rolul deosebit jucat de glucoză în metabolismul energetic cerebral;

— demonstrarea existenței glucoreceptorilor periferici și hipotalamici (fig. II.2.9);

— datele furnizate de diferitele manipulări experimentale pe animale.

Argumentele în favoarea ipotezei glucostatice sînt următoarele (25):

Scanned with OKEN Scanner

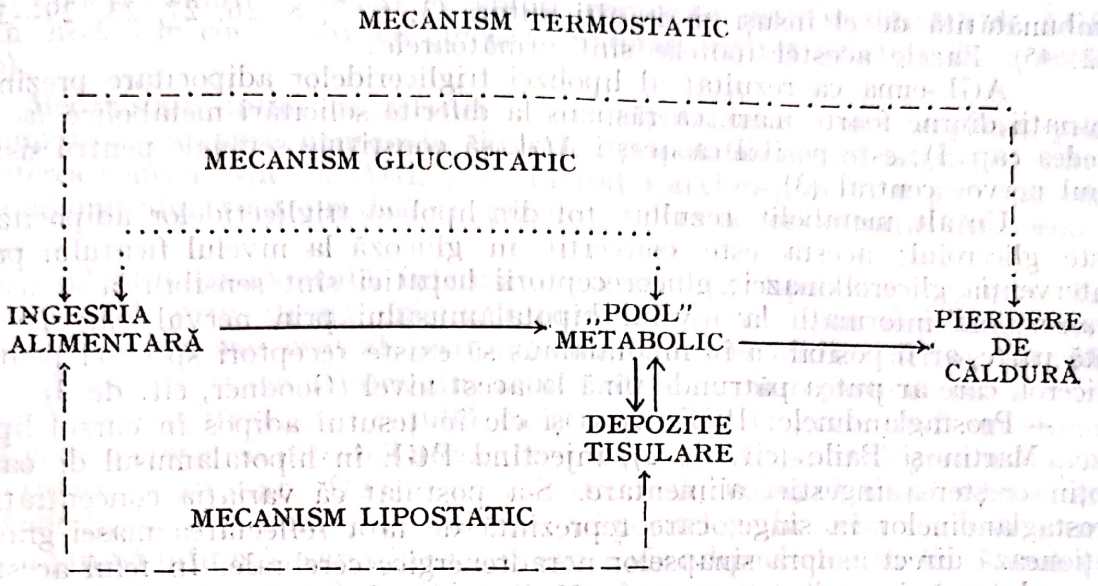


Fig. II.2.10. — Ipotezele mecanismelor termostatice, glucostatice și lipostatice (după Brobeck cit. de 59).

Date de electrofiziologie

— S-a demonstrat electroencefalografic creșterea activității electrice în nucleul ventromedial după creșterea utilizării glucozei;

— activitatea maximă a unui singur neuron crește în nucleul ventromedial și descrește în hipotalamusul lateral cînd crește utilizarea glucozei;

— secțiunile transversale în creierul mijlociu nu modifică aceste răspunsuri, ceea ce arată că semnalele provenite de la periferie nu sînt esențiale.

Datele cercetărilor chimice

— tioglucoza se acumulează în hipotalamusul ventromedial, captarea sa fiind dependentă de insulină;

incubarea creierului „in vitro" evidențiază creșterea captării glucozei în nucleii ventromediali;

— glucoza marcată introdusă prin sonda gastrică se acumulează în cantitate mai mare în nucleul ventromedial decît în hipotalamusul lateral;

— administrarea de 2-deoxiglucoză (antimetabolit al glucozei) inhibă metabolismul intracelular al glucozei și previne efectele sale asupra hipotalamusului.

f. IPOTEZA LIPOSTATICĂ

Ipoteza ipostatică situează în centrul mecanismelor de reglare a comportamentului alimentar metabolității lipidelor, dintre care pe prim plan sînt AGL și glicerolul. Ea fost propusă de Kennedy încă din 1950, ulterior fiind

îmbunătățită de el însuși și de alți autori (3, 6, 7, 8, 26, 27, 23, 29—33, 42, 45). Bazele acestei ipoteze sînt următoarele:

— AGL-emia ca rezultat al lipolizei trigliceridelor adipocitare prezintă variații diurne foarte mari, ca răspuns la diferite solicitări metabolice (a se vedea cap. I); este posibil ca acești AGL să constituie semnale pentru sistemul nervos central (3).

— Un alt metabolit rezultat tot din lipoliza trigliceridelor adipocitare este glicerolul; acesta este convertit în glucoză la nivelul ficatului prin intervenția glicerolkinazei; glucoreceptorii hepatici sînt sensibili la aceasta, transmițînd informații la nivelul hipotalamusului prin nervul vag. Pe de altă parte, ar fi posibil ca în hipotalamus să existe receptori specifici pentru glicerol, care ar putea pătrunde pînă la acest nivel (Goodner, cit. de 3).

— Prostaglandinele (PGE) apar și ele în țesutul adipos în cursul lipolizei. Martin și Baile (cit. de 3), injectînd PGE în hipotalamusul de oaie, obțin creșterea ingestiei alimentare. S-a postulat că variația concentrației prostaglandinelor în sînge, care reprezintă de fapt reflectarea masei grase, acționează direct asupra sinapselor noradrenergice cerebrale. În felul acesta, se modulează ingestia alimentară (Hoffer, cit. de 3).

— Una dintre cele mai importante fapte explicative ale lipostatului este demonstrarea de către Oomura (46), în hipotalamus, a două tipuri de neuroni (fig. II.2.11.a.).

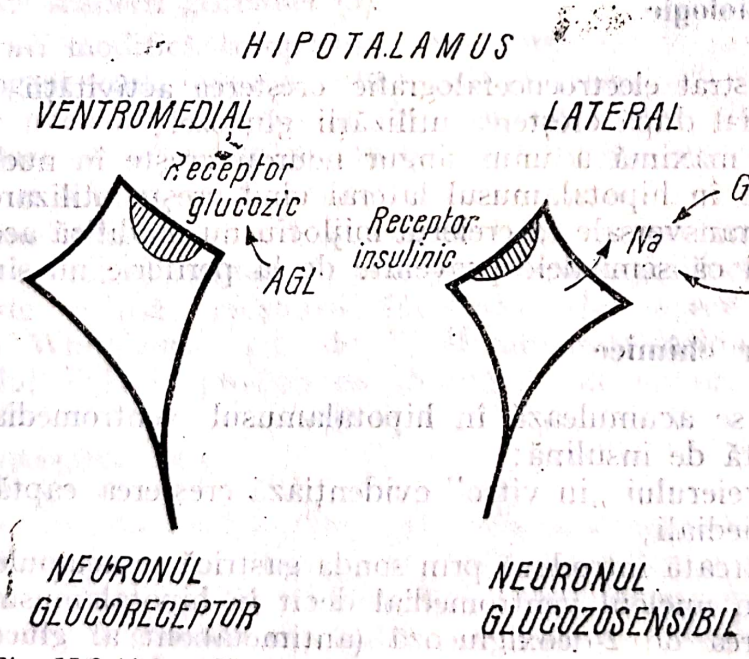


Fig. II.2.11.a. — Neuronul glucoreceptor din hipotalamusul ventromedial dotat cu glucoreceptor și neuronul glucozosensibil din hipotalamusul lateral dotat cu receptor insulinic (46).

— neuron glucoreceptor în hipotalamusul ventromedial, dotat cu receptor glucozic sensibil la glucoză și

— neuron glucozosensibil în hipotalamusul lateral, dotat cu receptor insulinic sensibil la insulină.

Funcționalitatea acestor receptori neuronali este modificată de AGL prin mecanism competitiv cu glucoza, inhibînd legarea acesteia de receptor (46).

Mecanismul intim al relației „AGL-hipotalamus" este explicat prin acțiunea de activare neuronală directă a hipotalamusului lateral de către creșterea concentrației de AGL și dezinhibiția acelorași neuroni prin supresia hipotalamusului ventromedial în caz de scădere a concentrației AGL-emiei (46).

— O altă componentă interesantă a ipotezei lipostatice aparține lui Hervey (83), care afirmă existența unui mecanism, încă neprecizat, prin care sistemul nervos central „este informat" de depozitele energetice totale ale organismului. Cum acestea sînt reprezentate în mare parte de masa grasă (trigliceridele adipocitare), rezultă că scăderea masei grase ar fi un stimulent pentru creșterea ingestiei alimentare, iar creșterea sa ar depresiona aportul caloric alimentar. După cum se știe însă, volumul masei adipocitare depinde în mare măsură și de volumul adipocitelor. În acest fel, s-ar putea ca, în ultimă instanță, variațiile volumetrice ale adipocitelor să fie stimuli (?) pentru creșterea sau scăderea ingestiei alimentare (23).

g. IPOTEZA TERMOSTATICĂ

Ipoteza termostatică a controlului ingestiei de alimente a fost formulată de Brobeck în anul 1950 (cit. de 3, 23, 29—33). Ea se bazează pe observația că la animalele homeoterme distrugerea regiunii preoptice din hipotalamusul anterior (care reglează homeostazia termică) este însoțită de creșterea ingestiei alimentare. Un astfel de mecanism, dar mai complex, ar fi operant și la om, unde hipertermia și hipotermia post- și preprandială ar putea fi stimuli reglatori.

h. IPOTEZA AMINOSTATICĂ

Ipoteza aminostatică a controlului comportamentului alimentar a fost elaborată de Mellinkoff în anul 1956 (cit. de 3, 23, 29, 30). S-a observat că, dacă în dieta animalului există un exces global de aminoacizi sau dacă un singur aminoacid este în cantitate redusă, ingestia alimentară se reduce. Se pare că în hipotalamus sînt receptori dotați cu sensibilitate pentru aminoacizi (3).

i. IPOTEZA ISCHIMETRICĂ

Nicolaidis, în 1974 (cit. de 23), afirmă că în reglarea comportamentului alimentar are un rol dominant rezultatul final al metabolizării nutrimentelor, adică producerea de energie din glucoză, lipide, aminoacizi („ischis" — producere de energie). De exemplu, nu glicemia „per se" este un factor reglator, ci *turnover*-ul său (23).

Scanned with OKEN Scanner

j. IPOTEZA OSMOTICĂ

Prezintă doar interes teoretic, deşi rolul său nu este neglijabil în anumite aspecte de reglaj comportamental alimentar (54). Se bazează pe observaţii care demonstrează că soluţiile saline diluate produc o creştere moderată a foamei, iar soluţiile saline concentrate produc saţietate (Kakolewski şi colab., 1970, Mc Cleary, 1971, cit. de 54).

k. AXUL ENTEROINSULAR ŞI ROLUL INCRETINEI

Am amintit în cadrul acestui capitol despre hormonii gastrointestinali care reglează ingestia alimentară, provocînd senzaţia de saţietate. Progresele înregistrate în enteroendocrinologie (endocrinologia hormonilor intestinali) au permis elucidarea unor aspecte noi, deosebit de interesante, recent sintetizate de Creutzfeldt (385). Astfel, deşi este cunoscut încă din 1969, axul enteroinsular (386) este azi completat cu componente noi, redate în fig. II 2.11.b. După cum se remarcă, acest ax cuprinde toţi stimulii proveniţi din diferitele tipuri de celule enterale, care acţionează asupra pancreasului insular. O importanţă deosebită se acordă azi nu numai „transmiţătorilor endocrini" (de exemplu enteroglucagonul) sau „stimulării" prin creşterea concentraţiei substratului" (de exemplu glicemia), ci mai ales „neurotransmiţătorilor gastro-

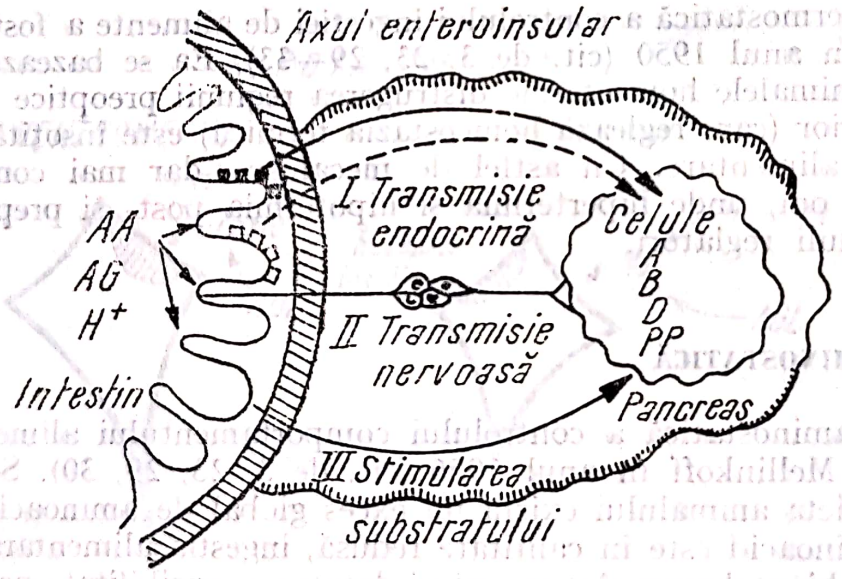


Fig. II.2.11.b. — Conceptul modern al axului enteroinsular: transmiţătorii endocrini, neurotransmiţătorii şi stimularea prin substrat HC = hidraţi de carbon; AA. = aminoacizi; AC. = acizi graşi (385).

intestinali". Aceştia sînt peptide gastrointestinale, localizate în celulele intestinale şi în sistemul nervos central, avînd un rol deosebit în controlul funcţionalităţii tractului gastrointestinal şi al pancreasului. Aşa cum se vorbeşte de sistem nervos colinergic şi adrenergic, se poate defini şi sistemul nervos peptidergic (386). El se referă la aceste peptide, dintre care enumerăm cîteva (385): combesina, colecistokinina, encefalina, gastrina, neurotensina, soma-

Scanned with OKEN Scanner

tostatinul, substanța P, peptidul intestinal vasoactiv (VIP: „vasoactiv intestinal peptide").

Sistemul peptidergic participă la funcționalitatea axului enteroinsular prin (385):

— secreția incretinei

— stimularea directă a insulelor pancreatice prin fibrele nervoase.

Incretina este un transmițător endocrin, produs în tractul gastrointestinal sub influența nutrimentelor (în special carbohidrați), care stimulează secreția insulinei numai în prezența hiperglicemiei (385).

Se pare că polipeptidul gastric inhibitor (GIP: „gastric inhibitory polipeptid") este cel mai important component al incretinei, deși nu se exclude existența și a altor peptide cu aceste proprietăți (385). În literatură, acțiunile și efectele incretinei se referă de fapt la GIP.

Factorii reglatori ai secreției de incretină sînt (385) (fig. II.2.11.c.):

— Secreția de GIP este dependentă de nivelul glicemiei; aceasta apare doar la niveluri glicemice crescute cînd este necesar un stimul insulinosecretor. Efectul insulinogenetic al GIP nu apare în caz de normoglicemie, chiar dacă concentrația GIP este crescută.

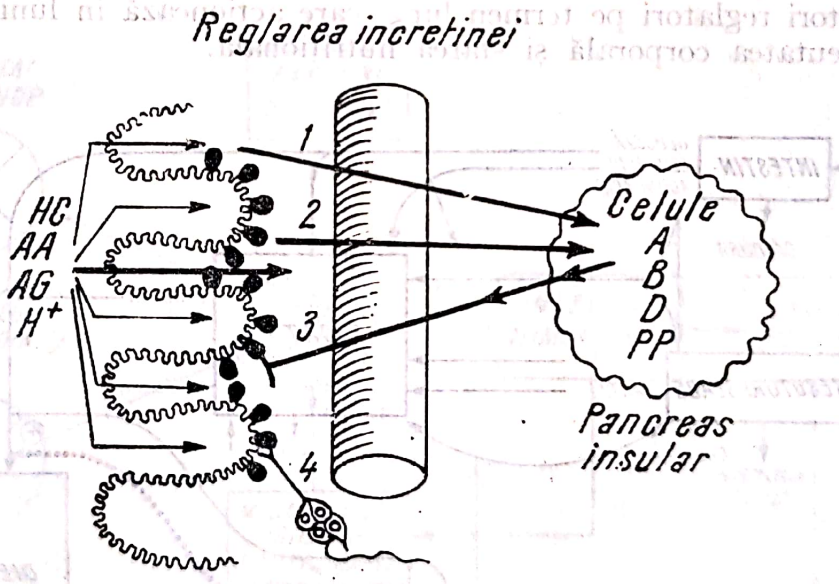


Fig. II.2.11.c. — Reglarea secreției de incretină; detalii în text (385).

— Dependența secreției GIP de absorbția nutrimentelor, în special a hidraților de carbon.

— Inhibiția secreției GIP de către insulină.

— Inhibiția secreției GIP pe cale nervoasă (prin stimulare beta-adrenergică).

Fără a media direct senzația de foame sau de sațietate, incretina, fiind implicată în controlul secreției de insulină, are rol în modelarea aparatului reglator al comportamentului alimentar.

D. COMPLEXITATEA REGLĂRII COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

Din cele expuse pînă aici, rezultă clar că există multipli factori care influențează comportamentul alimentar. Sînt și numeroase ipoteze aplicative, fără a fi posibilă o teorie integratoare fără echivoc.

În cele ce urmează, vom analiza:

a. — Reglarea de scurtă durată a ingestiei alimentare.

b. — Reglarea de lungă durată a ingestiei alimentare.

c. — Ingerarea alimentară anticipativă sau non-reglatorie.

d. — Cuantificarea reglării comportamentului alimentar prin ecuații matematice.

Reglarea ingestiei alimentare în cadrul comportamentului alimentar — controlul balanței energetice și al greutății corporale sînt strîns legate. În virtutea acestui adevăr, rearanjarea cronologică și unitară a termenilor apare astfel (31):

— factori reglatori pe termen scurt, care operează în ore și zile, modulînd fiecare act alimentar;

— factori reglatori pe termen mediu, operanți în zile și săptămîni, ce determină comportamentul alimentar și activitatea corpului;

— factori reglatori pe termen lung, care acționează în luni și ani, controlînd greutatea corporală și starea nutrițională.

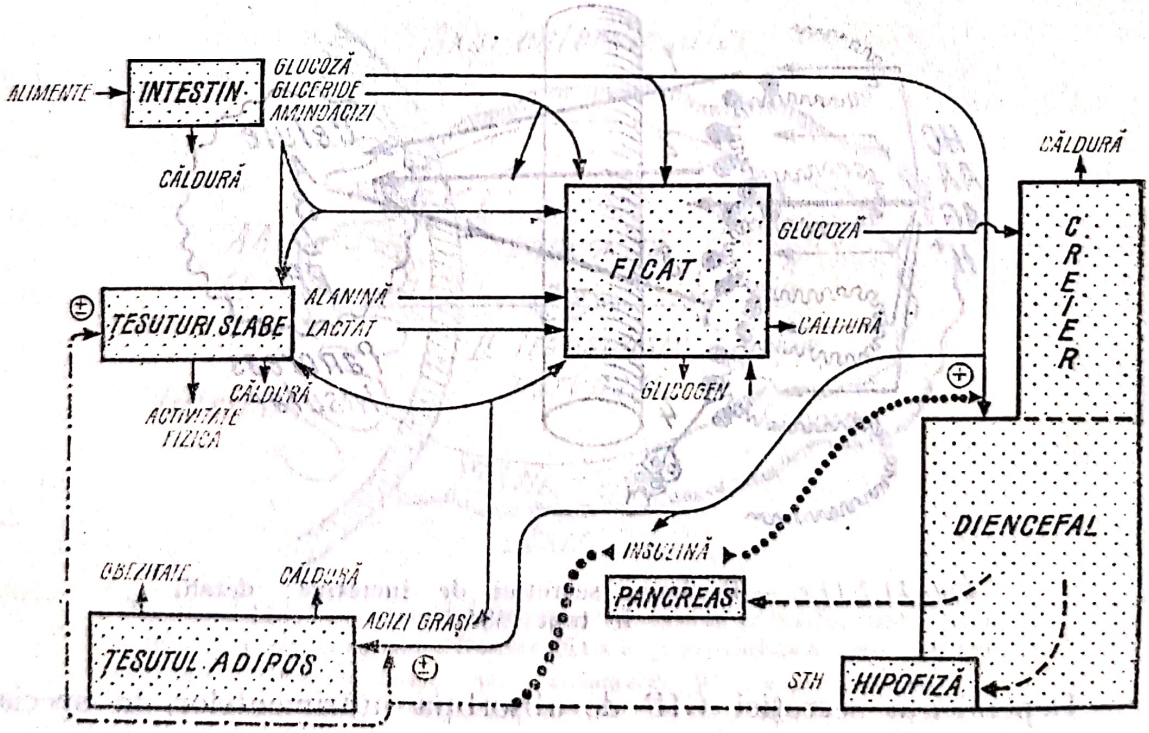


Fig. II.2.12. — Fluxul energetic între diferite țesuturi; date furnizate de modelele experimentale de la șobolan (45).

Oricum am privi sau interpreta acești factori, în ultimă instanță este vorba de un flux energetic reglat pe distanță scurtă, medie sau lungă cu ajutorul unor sisteme și organe redate în fig. II.2.12.

a. REGLAREA DE SCURTĂ ŞI DE LUNGĂ DURATĂ A INGESTIEI ALIMENTARE

Reglarea de scurtă durată a ingestiei alimentare se referă la mecanismele reglatorii ale foamei şi saţietăţii declanşate cu ocazia fiecărui act alimentar. În principal, este explicată prin ipoteza glucostatică, la care se adaugă cea aminostatică, eventual cea termostatică şi osmotică.

Reglarea de lungă durată este mai puţin cunoscută şi cuprinde mecanismele reglatorii ale comportamentului alimentar corelate cu balanţa energetică, deci şi cu greutatea şi activitatea corpului. Ea se realizează în principal pe căile descrise la ipoteza lipostatică asociată cu datele ipotezei ischimetrice.

S-a conceput un model cibernetic numit modelul „lipostatului dublu", bazat pe existenţa a două lipostate (84) (fig. II.2.13):

— un lipostat inferior, care controlează foamea şi protejează împotriva scăderilor ponderale sub nivelul stabilit;

— un lipostat superior, ce previne excesele ponderale prin inhibiţia apetitului, cînd prin abundenţa calităţilor gustative alimentare greutatea creşte peste nivelul stabilit.

Acest model este de fapt o combinare a unor factori de reglaj pe termen scurt (gustul, saţietatea postprandială, ingestia alimentară) cu cei ce

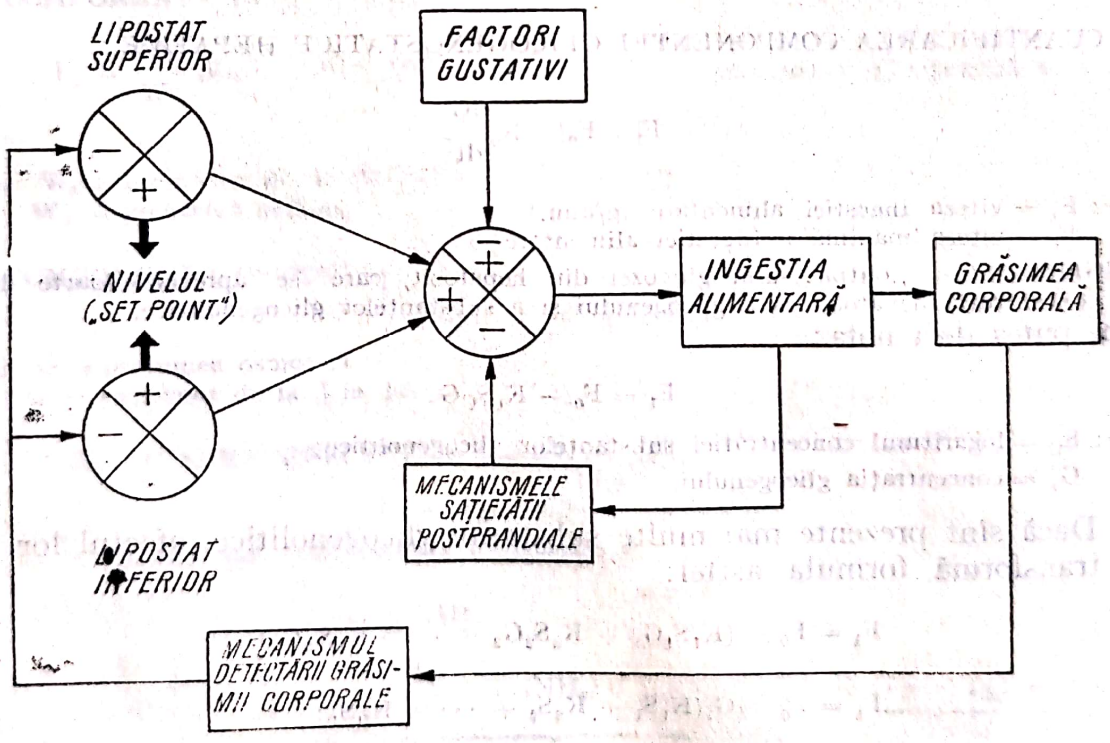


Fig. II.2.13. — — Modelul lipostatului dublu (84).

modulează reglarea pe termen lung (grăsimea corporală, greutatea corporală). Mecanismul său de funcţionare este următorul (84):

— cînd greutatea corporală, care este determinată de nivelul („set-point") de reglare şi paletobilitatea dietei, are tendinţă de creştere peste

nivelul stabilit, lipostatul superior inhibează ingerarea alimentelor prin depresia apetitului;

— în cazul scăderii greutății corporale sub nivelul de reglare („set-point"), lipostatul inferior declanșează foamea. Saţietatea postprandială are rol minor în reglarea greutății corporale.

b. INGESTIA ALIMENTARĂ ANTICIPATIVĂ SAU NON-REGLATORIE

În afara ingestiei alimentare supusă mecanismelor de control descrise, mai există o formă de ingestie alimentară numită anticipativă și care nu se supune reglărilor de scurtă sau lungă durată (59). Ea ar avea rol de a preveni dezechilibrele energetice. A fost demonstrată la animale, dar este prezentă și la om. Mecanismele „anticipării" nu se cunosc, dar se presupune existența unei integrări complexe (cortex, sistem limbic).

c. CUANTIFICAREA INGESTIEI ALIMENTARE PRIN ECUAȚII MATEMATICE

Bazat pe datele experimentale și pe ipotezele reglatorii ale ingestiei alimentare. Russek a elaborat modele de cuantificare prin ecuații matematice (54):

c.1. CUANTIFICAREA COMPONENTEI GLICOGENOSTATICE HEPATICE

$$F_1 = F_0 - K_0 \frac{dG}{dt} \qquad (I)$$

unde: F_1 = viteza ingestiei alimentare (g/min.)
F_0 = viteza maximă a ingestiei alimentare
dG/dt = viteza „output"-ului glucozei din hepatocit, care se apreciază foarte dificil prin concentrația hepatocitară a glicogenului și a substanțelor glicogenolitice.

Vom putea deci nota:

$$F_1 = F_0 - K_1 S_G G_y \qquad (II)$$

unde: S_G = logaritmul concentrației substanțelor glicogenolitice;
G_y = concentrația glicogenului.

Dacă sînt prezente mai multe substanțe glicogenolitice, efectul lor aditiv transformă formula astfel:

$$F_1 = F_0 - (K_1 S_1 G_y + K_2 S_2 G_2 + \cdots + K_n S_n G_y) \qquad (III)$$

sau

$$F_1 = F_0 - G_y(K_1 S_1 + K_2 S_2 + \cdots + K_n S_n) \qquad (IV)$$

c.2. COMPONENTELE CENTRALE ALE GLUCOSTATULUI

$$F_1 = F_0 + \frac{K_5}{uG} \qquad (V)$$

unde: u = coeficientul de utilizare (normal se consideră 1)
G = glicemie.

— Pentru a se aprecia efectul insulinei, formula se va modifica astfel:

$$G_1 = \frac{G_0}{1 + \log.i} \qquad (VI)$$

unde: i = concentrația insulinei.

— Efectul hipotalamusului ventromedial asupra ingestiei alimentare se apreciază prin formula:

$$F_1 = F_0 + \frac{\log. G_g}{1 + \log. i} \cdot \frac{1}{\log G} \qquad (VII)$$

c.3. COMPONENȚA TERMOSTATULUI

$$F_T = F_0 + K_1(T_N - T_A) \qquad (VIII)$$

unde: T_N = temperatura neutră
T_A = temperatura ambiantă
deci, cînd avem:

atunci

$$T_N = T_A$$

$$F_T = F_0$$

c.4. COMPONENȚA LIPOSTATICĂ

$$F_1 = \frac{W_0}{W_1}(F_0 - \text{componenta glicogenostatică} + \text{componenta glucostatică} + \text{componenta termostatică}) \qquad (IX)$$

unde: W_0 = greutatea de la nivelul reglat („set-point")
W_1 = greutatea actuală.

c.5. COMPONENTA OSMOSTATICĂ

$$F_1 = F_0 - K_6 0^n \qquad (X)$$

unde: O = presiunea osmotică
n = exponent de la 5 la 10.

c.6. CUANTIFICAREA EFECTULUI EPINEFRINEI

$$F_A = F_0 - K_A A - K_B I_n A G_y \qquad (XI)$$

unde: A = concentrația interhepatică a epinefrinei.

c.7. CALCULUL FINAL (formula XII)

$$FI = K\left[F_0 - \underbrace{\left(\log.G_g + \frac{K_2}{G} + K_3(NH_4) + K_4 \log \frac{A}{10}\right) G_y}_{\text{glucoreceptorii hepatici}} + \underbrace{(T_N - T_A)}_{\text{temperatura}} + \underbrace{\frac{K_5}{uG_{LH}} + \left(\frac{\log.G_g}{1 + \log.i}\right)\left(\frac{1}{\log.G}\right)_{VLH}}_{\text{glucoreceptorii centrali}}\right]\left(\frac{1}{2}\right)^{\underbrace{\frac{W_0}{W_1}}_{\text{lipostat}}} - \underbrace{K_6(0)^n}_{\text{Osmolaritate}}$$

unde: FI = ingestia alimentară (g/kg/min.)
G_g = glucagon (ng/100 ml)
I = insulina (mU/100 ml)
A = adrenalina (µg/kg, injectată intraperitoneal)
Gy = glicogen (g/100 g)
T_A = temperatura ambiantă (°C)
G = glicemia (mg/100 ml)
u = glucoza utilizată de hipotalamusul lateral
W_1 = greutatea corporală (g)
O = osmolaritatea (Osm.)
LH = hipotalamus lateral
VLH = hipotalamus ventromedial

Pentru șobolanii „de referință", Russek (54) comunică următoarele valori ale parametrilor investigați:

$F_0 = 16$

$K_1 = \frac{1}{8}$

$K_2 = 20$
K_3 = nu s-a calculat
$K_4 = 4$
$T_N = 26$ (temperatura neutră)
$K_5 = 200$
$W_0 = 250$ (greutatea reglată la nivel „Weight set-point")

$K_6 = \frac{105}{16}$

$n = 10$

Aplicarea acestor ecuații la om nu este deocamdată posibilă. Datele preluate de la șobolan trebuie interpretate cu prudență în ceea ce privește extrapolarea lor la om. Totuși ele ne oferă prilejul cel puțin a unei estimări, dacă nu a unei cuantificări propriu-zise a ingestiei alimentare. De asemenea se remarcă posibilitatea evaluării separate a fiecărui factor de reglare.

E. REGLAREA GREUTĂȚII CORPORALE. TEORIA NIVELURILOR PREREGLATE („SET-POINT")

Faptele oferite de datele statistico-epidemiologice prezentate anterior, conform cărora greutatea corporală este relativ stabilă, obligă la supoziția existenței unor mecanisme reglatoare. Ele s-ar putea defini *ponderostat* (68). Faptul că variabila controlată în acest caz este țesutul adipos (masa totală a țesutului adipos: MTTA) ne sugerează termenul de adipostat (68). Oricum reglarea greutății corporale apare legată și interpretată în cadrul comportamentului alimentar și a așa-zisului „energostat" (68).

Se cunosc multe teorii, ipoteze și fapte explicative ale reglajului ponderal. Nu vor fi discutate. Vom aborda problema deosebit de interesantă a teoriei „nivelurilor prereglate" sau „set-point theory" (în reproducerea originală a termenului).

Stabilitatea unui sistem atît de complex cum este mărimea depozitelor de grăsime ar avea un echivalent matematic în „funcțiile *set-point*" (45).

În fig. II.2.14 este redat modelul general al unui control bazat pe un nivel fix prereglat („fixed set-point"). Acesta se bazează pe (85):

— existența unui „comparator", care analizează semnalele de la nivelul preprogramat (set-point) și semnalele *feed-back*, rezultînd un semnal „eronat";

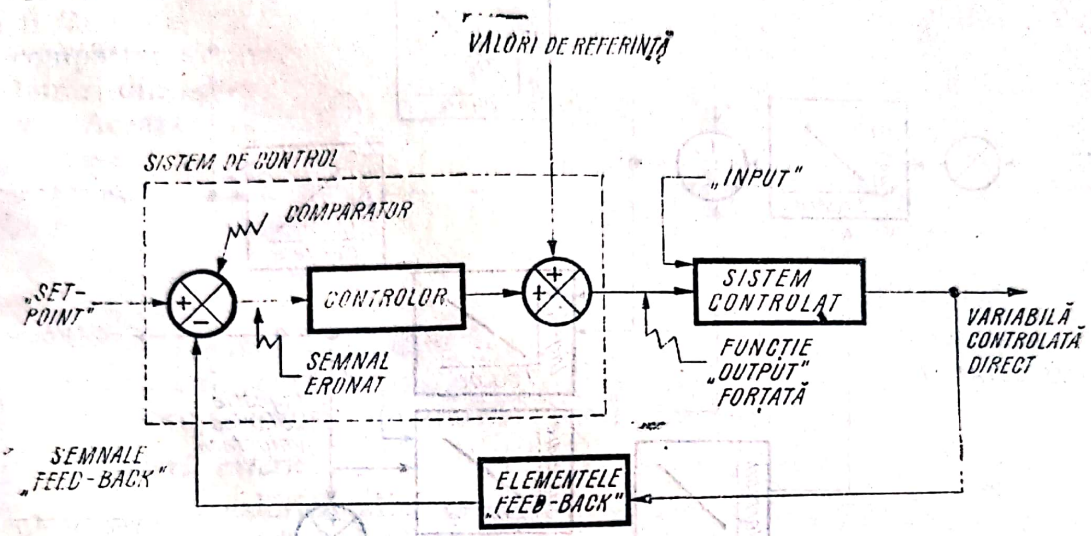


Fig. II.2.14. — **Sistemul de control cu nivel prereglat fix („fixed set-point") și sistem de referință (85)**

— semnalul „eronat" este preluat în cadrul sistemului de control de către „controlor" și va fi operant asupra „sistemului controlat". Aceasta are loc numai după combinarea cu semnalele provenite de la „valorile de referință" funcția respectivă numindu-se „funcție output forțată";

— sistemul controlat operează apoi prin controlul direct al variabilei respective.

Acest sistem general este aplicat în studiul mecanismelor ce controlează greutatea corporală astfel (fig. II.2.15):

— semnalele de la nivelul preprogramat al greutății corporale se combină cu semnalele valorilor de referință și cu semnalele *feed-back*-ului postingestie (distensia gastrică, hormonii gastrointestinali și metaboliții duodenali și portali);

— foamea și ingestia sînt determinate apoi complex de către „funcția *output* forțată" care, în cazul nostru, este reprezentată de gustul și densitatea hranei („input");

— în felul acesta, organismul „luptă" — pe o distanță lungă dar cu metode reglate și pe perioade scurte — împotriva necesităților calorice și împotriva modificărilor calitative ale dietei, reglînd greutatea corporală prin modelarea ingestiei calorice voluntare.

Acest model are avantaje și dezavantaje (85) asupra cărora nu vom insista. Sînt autori (45) care nu subscriu la necesitatea și nici la justificarea unui astfel de model, deoarece nu ar exista nici un mecanism „set-point" implicat în reglaj, nici un sistem care să genereze valori de referință precise, nici un

receptor specific pentru detectarea semnalelor de la depozitele de grăsime și nici un mecanism de tip computer pentru valorile eronate. Ei au propus modele de reglaj fără mecanismul „set-point" și fără „valori de referință"

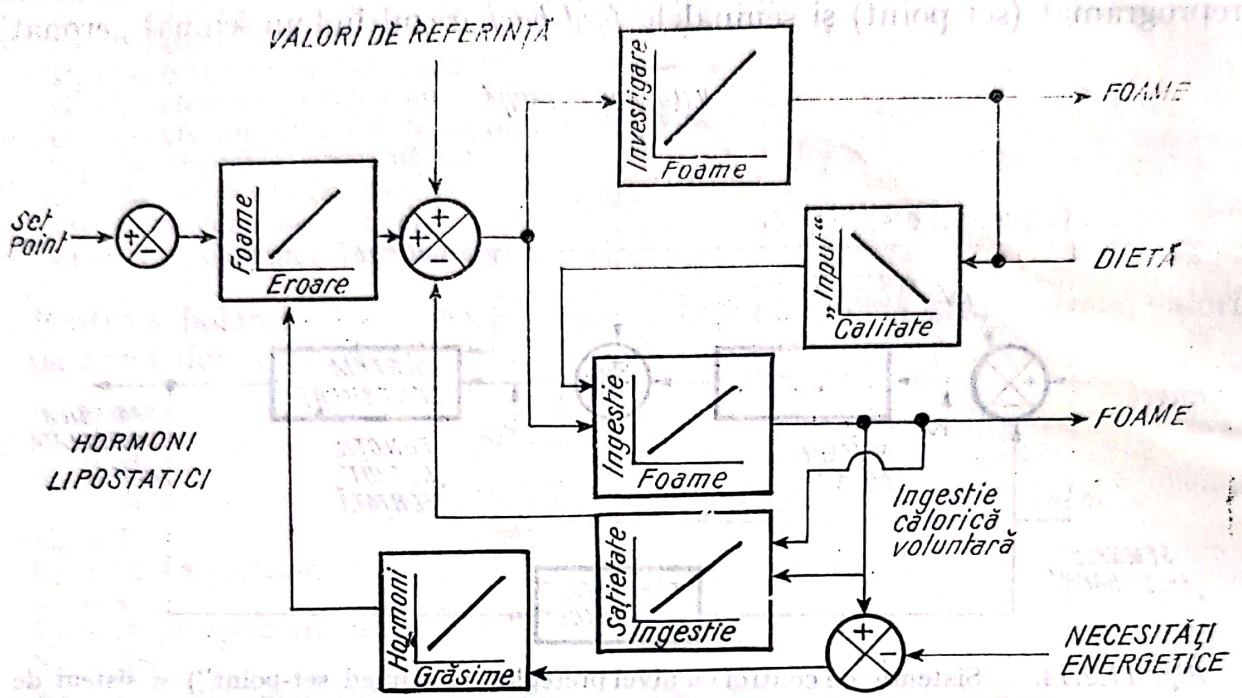


Fig. II.2.15. — Model de control a greutății corporale cu „set-point" fix (85).

(fig. II.2.16.). În acest caz, ingestia calorică voluntară este reglată prin variația a doi parametri: dieta și necesitățile calorice.

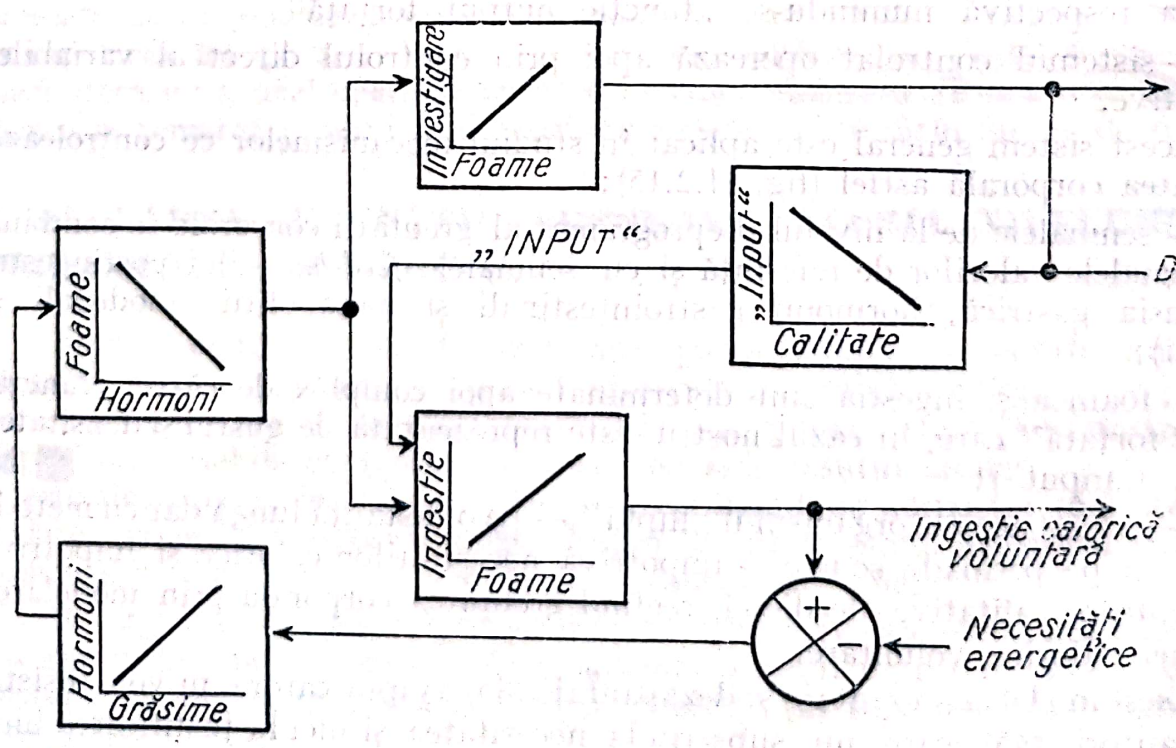


Fig. II.2.16 — Model de control a greutății corporale în care nu este inclusă teoria „set-pointului" (85).

F. REGLAREA COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR, A GREUTĂȚII CORPORALE ȘI A BALANȚEI ENERGETICE LA OBEZI

Descrierea comportamentului alimentar în diferite tipuri de obezitate va fi făcută în cap. II.2.3. Aici vom analiza modificarea factorilor reglatori ai comportamentului alimentar, după care se va comenta rezultatul acestor tulburări din punct de vedere energetic, respectiv perturbarea balanței energetice. Aceasta se va face corelativ cu consumul energetic la obezi, care a fost expus.

Conform sistematizării lui Bray (3), factorii care decid variabilitatea comportamentului alimentar în obezitate sînt externi și interni:

— *Factori interni*:
— gustul;
— factori gastrointestinali;
— controlul scurt al ingestiei alimentare:
— factorii nervoși: obezitatea hipotalamică.

— *Factori externi*:
— ingestia calorică alimentară și
— modificarea prizei alimentare;
— modificarea atitudinii obezului față de stimulii externi (componenta a 4-a din definiția comportamentului alimentar);
— comportamentul psihic al obezului.

Vom analiza acești factori și apoi se va expune perturbarea balanței energetice în obezitate.

a. MODIFICAREA FACTORILOR INTERNI

a.1. MODIFICAREA GUSTULUI

Se cunoaște, ca un fapt clasic, și chiar laic, preferința obezului pentru gustul dulce și sărat. Cercetări moderne au modificat concepția și converg spre următoarele concluzii referitor la variabilitatea gustului în obezitate:

— Obezul în stare bazală se aseamănă, din punct de vedere al sensibilității gustului pentru dulce, cu subiecții normali aflați în stare postprandială (86). La obezi s-a pus în evidență un prag gustativ ridicat, pentru satisfacerea căruia este nevoie de o concentrație crescută și un contact prelungit cu alimentele. În timpul ingestiei alimentare, pragul gustativ pentru dulce scade (86).

— Grinker (37) consideră că rolul modificării gustului în obezitate a fost suprastimat. El nu constată creșterea pragului gustativ pentru dulce, ci, din contră, evidențiază o aversiune a obezilor pentru soluțiile dulci. La această remarcă subscrie și Bray (25).

— Cabanac (87) studiază modificarea pragului pentru dulce după ingestia de glucoză, fenomen denumit aliestezie. La subiecți normali, aliestezia este negativă adică după ingestia de glucoză se constată scăderea sensibilității gustative pentru dulce. La obezi, există o tendință hedonică pentru dulce,

care nu este modificată de ingestia de glucoză. Pierderea aliesteziei este demonstrată și la obezii care se supun unui regim restrictiv caloric urmat de scăderea ponderală.

— Grinker și colab. (88), printr-o metodologie îmbunătățită bazată pe manipulări psiho-fizice, conchide că între obezi și subiecții normali nu sînt diferențe în ceea ce privește detectarea soluțiilor cu concentrație scăzută de glucoză. Creșterea impulsului hedonic pentru soluțiile concentrate de glucoză este prezentă doar la subiecții normoponderali. La obezi, gustul pentru dulce scade invers proporțional cu creșterea concentrației soluției. Aversiunea obezilor pentru dulce este însoțită și de o aversiune pentru soluțiile saline. S-a stabilit că există o corelație perfectă între gradul de aversiune al obezilor pentru gustul dulce și numărul adipocitelor. Aversiunea este cu atît mai pronunțată cu cît numărul celulelor adipoase este mai mare. Nu se poate preciza deocamdată dacă aversiunea este determinată metabolic sau dacă este corelată cu factorii sociali (repulsie voluntară?). Modificarea gustativă pentru dulce este prezentă și la copii, de o manieră similară cu cea a adultului. Se pune întrebarea — nerezolvată încă — dacă există o relație între ontogenia aversiunii pentru dulce și ontogenia obezității.

Se consideră că modificările gustului în obezitate — chiar dacă sînt prezente și eventual nedecelate datorită unei metodologii insuficient de sensibile — nu joacă un rol major în patogeneza bolii.

a.2. MODIFICAREA FACTORILOR GASTROINTESTINALI

Relația dintre foame și contracțiile gastrice este destul de controversată. Unii autori (34) consideră că la subiecții normoponderali această relație poate fi demonstrată, în timp ce alții (Stunkard și Fox, cit. de 34) o contestă atît la normoponderali, cît și la obezi.

a.3. MODIFICAREA REGLĂRII PE TERMEN SCURT

Reglarea ingestiei alimentare pe termen scurt, care am văzut că se realizează în principal prin mecanisme glucostatice urmate de mecanisme aminostatice, termostatice etc., corelate cu lipostatul, se pare că este puțin operantă la subiectul normoponderal și la obez. Experiențele lui Wooley și Wooley (33) demonstrează la ambele grupe imposibilitatea adaptării imediate a ingestiei calorice la necesități, deoarece nici obezul și nici normoponderalul nu au capacitate de a recunoaște dacă a fost supra- sau subalimentat în trecutul imediat. Faptul a fost demonstrat și de Walike (citat de 4).

Alți autori recunosc totuși eficiența sau ineficiența unei astfel de reglări la om (23). În acest sens, citățm lucrările lui Schachter (90), care demonstrează că la obezi restricția alimentară nu influențează nici autoraportarea la foame și nici priza alimentară însăși. Totodată, acest autor arată că la obez senzația de foame nu este corelată cu contracțiile gastrice și conchide că în această boală există o scădere a sensibilității la stimulii interni care ar trebui să fie operanți în reglarea pe termen scurt.

După cum lesne se remarcă, faptele sînt contradictorii.

Rolul altor factori (hormonali, nervoși) care intervin în reglarea scurtă va fi analizat în cap. II.2.4.

b. MODIFICAREA FACTORILOR EXTERNI

Manipulări experimentale ingenioase (58) au furnizat date care conduc la ideea că:

— în obezitatea extremă influența factorilor externi asupra comportamentului alimentar este minimă, în timp ce,

— obezitatea medie este foarte frecvent asociată cu o reactivitate crescută la stimulii externi.

Astfel:

— la obezi, emoția crește ingestia calorică, în timp ce la normoponderali o scade;

— obezul este mai sensibil la „gustul alimentului" și ingerează mai multe alimente cu „gust bun" decît normoponderalul (Nisbett, cit. de 3);

— Rodin (58) conchide că orice stimul extern asociat cu hrana îl face pe obez un hiperreactiv și ingestia calorică crește. Observația laică, confirmată de cea medicală, îl descrie pe obez nerăbdător și grăbit să mănînce în comparație cu normoponderalul. Totodată, el acordă mai mult timp mesei, fiind mai puțin grăbit să oprească ingestia alimentară.

c. MODIFICAREA BALANȚEI ENERGETICE ÎN OBEZITATE

Modificarea unor factori ce perturbează balanța energetică în obezitate a fost redată (metabolismul bazal, ADS și termogeneza alimentară, hipocinematoza). Concluziile nu sînt suficiente pentru a explica fenomenul în întregime. Acceptînd și lipsa unor anomalii majore ale reglării de scurtă durată, se ridică întrebarea firească: există modificări ale reglării de lungă durată a balanței energetice în obezitate?

Dacă această reglare este operantă la om, ea se poate realiza în două moduri:

— fie prin adaptarea ingestiei energetice alimentare „cronice" la cheltuielile energetice;

— fie prin adaptarea cheltuielilor energetice la aport.

Datele referitoare la această problemă în obezitatea umană sînt destul de sărace și contradictorii, probabil ca o consecință a metodologiei insuficient de sensibile pentru a evalua fidel „variabilele organismului", mai ales pe o perioadă îndelungată. Este posibil ca undele reglatorii prezentate în capitolele anterioare să fie operante și la om, deși acest lucru nu a fost demonstrat pînă acum.

O foarte reușită sinteză a problematicii este realizată recent de Lacatis și Crețeanu (4). Bazați pe propria lor experiență, sumată la lucrările școlii lui Apfelbaum (62, 68, 75) și în conexiune cu datele din literatură, autorii rezumă astfel perturbarea balanței energetice (4):

— În obezitate, eficiența unui mecanism reglator al ingestiei alimentare de lungă durată este foarte redusă. Aceasta înseamnă că de fapt obezul nu-și

adaptează ingestia calorică la cheltuielile energetice. Argumente pentru susținerea acestui punct de vedere sînt numeroase. Redăm doar cîteva:

— după perioada de supraalimentație, omul nu-și poate regla conștient aportul caloric;

— regimurile restrictive pe perioade îndelungate sînt foarte greu suportate de obezi;

— existența obezităților normofagice este mai mare decît a celora hiperfagice (vom reveni).

— La subiecții normoponderali, se demonstrează că, printr-un sistem complex de mecanisme deocamdată neelucidate, cheltuielile energetice sînt adaptate ingestiei calorice. Aceasta ar fi deci factorul reglator al balanței energetice.

— În obezitatea de orice tip, există un dezechilibru energetic de tipul

$$E_i > E_c$$

care se realizează prin:

E_i crescută
E_c normală sau scăzută
} — obezitatea hiperfagică

E_i normală sau scăzută
E_c scăzută
} — obezitate normo-hipofagică

Aplicînd ipoteza „ciclizării substraturilor" sau a „ciclurilor nefolositoare" la patogeneza obezității, Newsholme (376) afirmă că aceasta este consecința următoarelor perturbări:

— scăderea ciclizării substraturilor în țesuturi;

— reducerea capacității catecolaminelor de a stimula activitatea „ciclurilor nefolositoare";

— perturbarea mecanismului de integrare dintre catecolamine și insulină, astfel încît un nivel crescut al insulinei nu este însoțit de efectul stimulator al catecolaminelor asupra „ciclizării".

Autorul își susține afirmația pe baza rezultatelor obținute la șobolanii obezi, unde a studiat activitatea maximală a enzimelor implicate în „ciclizarea substraturilor" din mușchi și ficat (384).

Recent, a fost evidențiată o anomalie metabolică capabilă să explice cel puțin în parte dezechilibrul energetic din obezitate (408). Este vorba de demonstrarea pe hematiile provenite de la bolnavi obezi a scăderii numărului unităților „de pompă sodiu-potasiu", paralel cu reducerea activității de transport cationic a „pompelor". Magnitudinea anomaliei este invers proporțională cu procentajul greutății corporale ideale și creșterea concentrației de sodiu în eritrocite.

Expresia enzimatică a „pompei de Na" este „ATP-aza Na-K", care pentru o bună funcționare utilizează multă energie, fiind responsabilă totodată de termogeneza intracelulară în proporție de 20—50%. La șoarecii obezi (ob/ob) a fost evidențiată scăderea „ATP-azei Na-K" în mușchi și ficat Lin și York, cit. de 408). S-a sugerat că acesta ar fi mecanismul biochimic

prin care scade termogeneza intracelulară, ceea ce contribuie la producerea obezității.

În acest sens sînt interpretate și datele obținute la om, care, deși demonstrate deocamdată doar la eritrocite, permit postularea unui mecanism patobiochimic implicat în obezogeneză „via" scăderea termogenezei intracelulare. Deoarece „ATP-aza Na-K" are implicații funcționale multiple, studiul său în patogeneza obezității prezintă un interes deosebit fiind în curs de desfășurare.

Preluînd datele experimentale de la șoarecele obez și din obezitatea umană referitoare la „ATP-aza Na-K", Bondy (409) presupune că reducerea activității acestei enzime la nivelul hipotalamusului produce scăderea fluxului energetic la acest nivel cu reducerea consecutivă a termogenezei. Ar fi vorba de o scădere locală a temperaturii de o veritabilă „răcire" a hipotalamusului.

Bazat pe studiile lui Hamilton (cit. de 409), care demonstrează efectul de creștere a ingestiei alimentare de către scăderea temperaturii și invers — de scăderea ingestiei alimentare în urma creșterii temperaturii, Bondy, presupune că „răcirea" hipotalamusului în urma reducerii activității „ATP-azei Na-K" ar provoca o hiperingestie alimentară. Să fie vorba de o veritabilă „obezitate metabolică"? se întreabă autorul. Răspunsul va fi dat probabil de studii viitoare.

II.2.4. FACTORI ETIOLOGICI ȘI FACTORI DE RISC OBEZOGEN

A. FACTORI BIO-ECOLOGICI ȘI SOCIO-ECONOMICI FUNDAMENTALI

a. FACTORI GENETICI ȘI FAMILIALI

Date experimentale la animale

Obezitatea experimentală la animale oferă numeroase exemple în care factorul genetic este relevant. În tabelul II.2.9., redăm, după Bray, principalele forme de obezitate genetică obținute la animale. Acestea au următoarele caracteristici comune (3, 93, 94):

— toate animalele sînt hiperfagice;

— animalele sînt în mod constant inactive, comparativ cu cele normoponderale;

— la șoareci se evidențiază hiperglicemie;

— hiperinsulinemia și rezistența la insulină sînt prezente în majoritatea cazurilor;

— la o parte din animale, defectul genetic se transmite monogenetic (dominant sau recesiv), la altele se transmite legat de sex.

În capitolul II.2.8. revenim în detaliu cu date asupra obezității experimentale la animale.

Tabelul II.2.9.

Principalele forme de obezitate genetică obținute la animale (după Bray, 3)

I. *Monogenice*

Transmisie dominantă
- Șoarecele galben (A^y, A^{vy}, A^{iy})

Transmitere recesivă
- Șoarecele obez (ob/ob)
- Șoarecele diabetic (db/db)
- Șobolanul gras (fa/fa)
- Șobolanul obez hipertensiv

II. *Transmisie legată de sex (Tfm/Y-bărbați)*

III. *Anomalie înnăscută*
- Obezitatea înnăscută a puilor de găină (Os)
- Șoarecele obez de Noua Zeelandă
- Șoarecele japonez KK

IV. *Anomalie hibridă*
- Șoarecele Wellesley (C_3FIF_1)
- LAF_1

Date clinice

Factorii genetici în obezitatea umană pot fi relatați în două moduri:
— prin descrierea unor boli genetice rare;
— prin analiza unor factori familiali în obezitatea comună generalizată.

Se cunosc cinci tipuri de obezitate umană care se transmite genetic în cadrul bolilor rare amintite (3):
— Sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl (LMBB)
— Sindromul Alström.
— Sindromul Prader-Willi.
— Sindromul Morgagni-Stewart-Morel (MSM)
— Boala stocajului de trigliceride.

Nu se cunoaște mecanismul apoziției și al transmisiei obezității în aceste cazuri. Detaliile asupra tabloului clinic și biologic se vor da în cap. II.3.

Factori familiali și genetici în obezitate comună simplă

În obezitatea comună simplă este dificil de separat factorii genetici de factorii microclimatului familial (comportament alimentar, obiceiuri și tradiții culinare, factori psihologici, cinematozici, de prosperitate materială etc.). Există suficiente studii pînă în prezent care atestă rolul factorului genetic în această boală. Aceasta se poate demonstra prin: analiza gemenilor, cercetarea frecvenței obezității la părinții copiilor obezi, cercetarea epidemiologică și urmărirea arborilor genealogici.

Scanned with OKEN Scanner

Analiza gemenilor

În cazul gemenilor monozigoți, corelația ponderală este foarte mare, în timp ce în cazul dizigoților corelația este mică (Newman, cit. de 3).

Studiind o serie de gemeni monozigoți, Rony (cit. de 3) ajunge la concluzia că, la ei, factorii de mediu influențează mai mult determinarea greutății corporale decît înălțimea sau alți parametri fiziologici.

Deși factorii de mediu afectează greutatea corporală la gemeni acest lucru este mai puțin evident decît la restul populației în cazul în care condițiile de micro- și macroclimat au fost distincte (97).

Analiza părinților copiilor obezi

Frecvența obezității la părinții copiilor obezi este sugestivă pentru aprecierea factorului genetic. În tabelul II.2.10 redăm sinoptic, după Bray (3), acest lucru.

Tabelul II.2.10

Frecvența obezității la părinții copiilor obezi; sinteză a datelor din literatură (după Bray, 3)

Autorul	Numărul subiecților	Unul sau ambii părinți obezi %	Mama obeză %	Tatăl obez %	Ambii părinți obezi %
Dunlop (1931)	523	69	39	12	18
Ellis (1934)	50	44	26	12	6
Gurney (1936)	61	83	43	15	25
Rony (1940)	250	69	—	—	—
Bauer (1945)	275	73	—	—	—
Mossberg (1948)	270	80	36	12	32
Angel (1949)	116	78	36	15	25
Iverson (1953)	40	77	25	20	32
Withers (1964)	100	84	28	13	43
Craddock (1973)	78	63	—	—	—
Bray (1973)	239	69	33	11	25

Deosebit de interesantă ni se pare nu atît corelația cu obezitatea mamei (explicată destul de clar pînă în prezent), ci cu obezitatea tatălui.

Analiza copiilor „adoptivi"

Withers (cit. de 3), analizînd istoria naturală (sub aspect ponderal) a copiilor adoptați, demonstrează rolul factorilor de microclimat familial care în primii ani de viață s-au „transmis" copiilor. Corelația dintre greutatea corporală a copiilor și cea a părinților lor naturali a fost în aceste cazuri mult mai mică decît la restul populației.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele factorilor genetici

Apare drept evident faptul că obezitatea comună generalizată este din punct de vedere genetic, o afecțiune cu o transmisie poligenică; interrelația „factori genetic + factori de mediu" a fost demonstrată anterior.

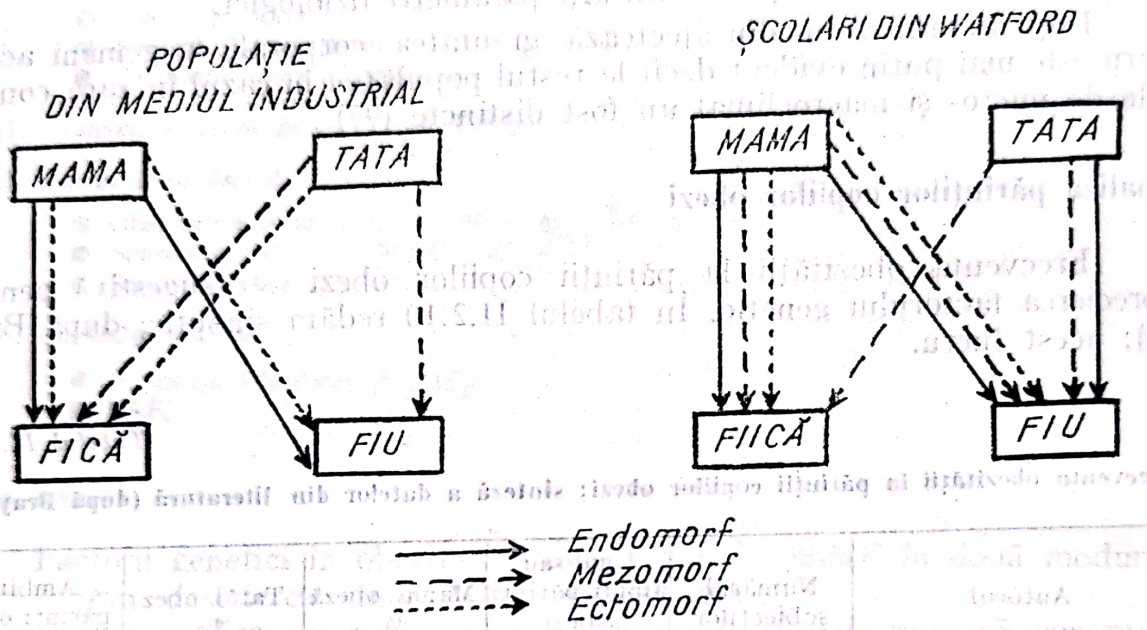


Fig. II.2.17. — Transmiterea somatotipului la două grupe populaționale (3).

Se ridică întrebarea, ce anume se transmite? Se cunosc următoarele posibilități (3, 4, 94—97):

— transmiterea predispoziției pentru un anume dezechilibru energetic în sensul unor „cheltuieli mai reduse (4). Probabil că este vorba de deficite enzimatice (neelucidate), care ar afecta randamentul termodinamic al căilor metabolice energogene;

— inducerea hiperplaziei beta-insulare la făt de către o mamă care se supraalimentează;

— transmiterea unei anume hiperreactivități față de stimulii externi, care la rîndul lor ar afecta comportamentul alimentar;

— transmiterea somatotipului: în figura II.2.17 este redată la două grupe populaționale transmiterea tipului mezomorf de la tată la fiică și băiat, în timp ce mama transmite tipul endomorf (predispus la obezitate) și ectomorf atît la fiică cît și la fiu (Withers, cit. de 3).

b. VÎRSTA ȘI SEXUL

Relația „vîrstă-obezitate" va fi detaliată în cap. II.3.3. Amintim totuși că din punct de vedere celular:

— obezitatea copilului și adultului tînăr este hipercelulară hiperplazică;

— obezitatea maturului este normocelulară, dar hipertrofică;

Sexul este corelat cu obezitatea fără a fi un factor de risc obezogen major. Mecanismele obezogene facilitate de sex sînt:

— obezitatea de sarcină, lactație, climax, pubertate;
— obezitatea la bărbat în cazul unei insuficiențe gonadice;
— sedentarismul este mai frecvent la femeile din aceeași decadă de vîrstă cu bărbații.

c. TIPUL CONSTITUȚIONAL ȘI TIPUL COMPORTAMENTAL

S-a demonstrat că somatotipul endomorf este mai predispus la obezitate în comparație cu cel ecto- sau mezomorf (3).

S-au descris modificări comportamentale la obezi. Ele vor fi descrise în cap. II.3.3. Este foarte greu de afirmat relația „cauză-efect" în cazul lor. Respectiv: obezitatea a produs modificările comportamentale sau acestea au facilitat apariția obezității, în primul rînd prin influențarea comportamentului alimentar?

d. FACTORI SOCIO-ECONOMICI

Factorii socio-economici obezogeni sînt:

— prosperitatea materială, care facilitează accesul crescut la alimente;
— favorizarea sedentarismului;
— relațiile sociale „moderne", în care priza alimentară îmbracă aspectul festinurilor gastronomice, la care se adaugă consumul de alcool.

Aceste elemente sînt operante în funcție și de alți parametri. Astfel, în S.U.A. obezitatea este depistată cu o frecvență crescută în grupele socio-economice „inferioare" (36%), în timp ce în grupele „superioare" frecvența este redusă: 4% (98). Vom reveni în cap. II.2.5. asupra acestui aspect.

e. FACTORI PROFESIONALI

Anumite profesii facilitează apariția bolii prin:

— favorizarea contactului și accesului la alimente;
— predispunere la sedentarism;
— influențarea comportamentului psihic în sensul declanșării *stress*-ului în cadrul unor profesii.

f. FACTORI CULTURALI ȘI EDUCAȚIONALI

Datele statistice atestă rolul adjuvant al acestor factori. Într-adevăr obezii aparțin mai degrabă unor grupuri cu școlaritate inferioară sau medie decît absolvenților de învățămînt superior. Factorul educațional, în special cel de microclimat familial, de asemenea poate fi aparent în sens obezogen, de exemplu prin preluarea unor obiceiuri gastrotehnice viciate, abuzive. Lipsa de contact cu mijloacele „mass media" în sensul ca anumite grupuri populaționale să nu fie informate asupra aspectelor nocive ale obezității, în rîndul lor persistînd concepția, nu numai perimată dar chiar periculoasă, „roșie, grasă și frumoasă" ca simbol al prosperității.

Scanned with OKEN Scanner

g. FACTORI ETNICI

În documentul, „Ten State Nutrition Survey" din 1972 (cit. de 3), se evidențiază că la femeile de rasă albă obezitatea este mai puțin frecventă decît la cele de rasă neagră. La bărbați, relația este inversă. Nu se poate explica patogenetic această diferență și nici eventualele mecanisme obezogene induse în cadrul unei anumite rase.

B. FACTORI EXOGENI

a. FACTORI NUTRIȚIONALI

În mod indubitabil, factorii nutriționali pot avea acțiune obezogenă. Datele statistico-epidemiologice (cap. II.5.4.) clinice (cap. 3.3.) sau experimentale (cap. II.2.8) atestă acest lucru. Corelativ cu alți factori de risc, factorii nutriționali facilitează producerea obezității prin următoarele mecanisme:

— aport caloric global prin ingestia crescută a tuturor principiilor nutritive, respectiv: glucide, lipide, proteine sau prin consum preferențial de glucide rafinate și suprarafinate (cap. II.1.1.) sau lipide, în special cele saturate, de origine animală. Acestea realizează treptat un dezechilibru energetic în care:

$$E_i > E_c$$

Recent, Nuttall (410), sintetizînd mai multe studii din literatură, ajunge la concluzia că în rîndul obezilor consumul de zahăr este redus, ceea ce ar contrazice ideea conform căreia zahărul ar avea un rol primar în producerea obezității.

În cadrul obezității experimentale umane, s-a demonstrat că în eventualitatea supraalimentării se instalează obezitate chiar dacă în paralel crește regimul de activitate fizică (91);

— supraalimentația mamei gravide, în special în ultima perioadă a sarcinii, produce hiperplazia β-insulară pancreatică a fătului, la care, *post-partum* sau mult mai tîrziu va apărea hiperinsulinismul;

— patoalimentația excedentară a copilului sau adultului tînăr va crește nivelul la care se fixează numărul adipocitelor, ceea ce reprezintă un mecanism obezogen major;

— supraalimentația modifică activitatea enzimelor hepatice și adipocitare care intervin în gluconeogeneză, glicoliză și lipogeneză (cap. II.2.6.), aceste linii metabolice fiind exacerbate în obezitate;

— ingestia calorică alimentară excedentară în 1—2 prize/zi este mai obezogenă decît același echivalent caloric ingerat în 4—5 prize/zi (3).

Aceste modificări declanșate de o patoalimentație excedentară sînt mai obezogene dacă este prezent și factorul genetic și dacă sînt asociate cu alți factori de risc obezogen.

Scanned with OKEN Scanner

b. CONSUMUL DE ALCOOL

Ingestia de alcool este obezogenă prin:

— aportul caloric suplimentar;

— creşterea foamei şi deci a ingestiei calorice alimentare; această acţiune este complexă fiind mediată probabil prin vag şi insulină.

c. SEDENTARISMUL

Date experimentale

Experienţe efectuate pe şobolani de Ingle în 1949, Mayer în 1953 şi Oscai în 1974 (cit. de 3) evidenţiază clar rolul restricţiei activităţii fizice în apariţia obezităţii, în lipsa manipulărilor dietetice. Se remarcă în toate experimentele efectuate o creştere ponderală paralelă cu scăderea activităţii fizice. În mod paradoxal, hipocinematoza creşte ingestia alimentară (3).

La aceste date provenite de la animale „mici", se adaugă observaţiile efectuate pe mamifere „mari", care în condiţii de captivitate devin obeze, fenomen care niciodată nu este prezent în condiţii de libertate (3).

La om

Date asemănătoare cu cele de la animale au fost comunicate de Mayer încă din 1956 (cit. de 3). Este vorba de creşterea ingestiei calorice şi creşterea ponderală la subiecţii la care regimul de activitate fizică este redus. Studiile epidemiologice (cap. II.5.) confirmă pe deplin acest fapt.

Mecanismele obezogene ale sedentarismului sînt:

— scăderea E_c şi deci apariţia dezechilibrului

$$E_i > E_c$$

— favorizarea hiperinsulinismului, care are drept consecinţă creşterea foamei şi a ingestiei alimentare.

d. UTILIZAREA UNOR MEDICAMENTE

Este evident că utilizarea, chiar raţională, a unor medicamente se însoţeşte de creşteri ponderale care pot fi uneori importante, subiectul devenind obez.

Bray (3) afirmă că cyproheptadina (Periactin) şi fenotiazinele sînt medicamentele cu rol obezogen major, prin mecanism hipotalamic.

Pe un teren predispus şi în asociaţie cu acţiunea altor factori de risc (sedentarismul), utilizarea rezerpinei şi a clorpromazinei poate fi obezogenă tot prin mecanism hipotalamic.

Creşterea ponderală după utilizarea anticoncepţionalelor de sinteză se pare că se datoreşte retenţiei hidrice produsă de estrogeni (3). Problema nu este încă elucidată.

Scanned with OKEN Scanner

e. ROLUL ABANDONĂRII FUMATULUI

S-a evidențiat (99) că nefumătorii de același sex și aceeași decadă de vîrstă au o greutate corporală mai mare decît fumătorii.

Abandonarea fumatului se însoțește de o creștere moderată în greutate și creșterea ingestiei alimentare. Aspectul ex-fumătorului „recent", care în permanență trebuie să „guste" ceva este cunoscut.

Mecanismele care intervin în aceste circumstanțe nu sînt cunoscute. Este greu de presupus ca ele să joace un rol obezogen major.

C. FACTORI ENDOGENI

a. OBEZITATEA HIPOTALAMICĂ

Date experimentale

În capitolul II.2.2. s-au arătat manipulările experimentale pe hipotalamus, care produc obezitate la șobolani. Astfel, după o injurie pe hipotalamusul ventromedial se remarcă o creștere rapidă a ingestiei alimentare și creștere ponderală bruscă în cadrul unei „faze dinamice" (3). Urmează o perioadă de stabilizare la nivel crescut a greutății, în care ingestia alimentară nu mai crește sau chiar revine la normal. Aceasta este „faza statică" a obezității (3).

Obezitatea experimentală la animale se caracterizează prin (3):

— hipertrofie adipocitară;

— hipertrofie beta-insulară pancreatică, creșterea secreției de insulină și hiperinsulinism;

— normoglicemie sau hiperglicemie moderată; oricum nu se evidențiază hipoglicemie, deoarece producția de glucoză este crescută.

În fig. II.2.18. sînt redate secvențele patogenetice ale obezității hipotalamice (3, 100):

— leziunea hipotalamusului ventromedial produce hipertonie vagală urmată de:

— hipersecreție insulinică,

— creșterea utilizării glucozei și

— creșterea ingestiei alimentare datorată hiperfagiei.

Obezitatea hipotalamică la om

O sinteză completă a obezității hipotalamice la om este realizată de Bray și colab. (3, 100).

Pînă în prezent, se cunosc următoarele boli hipotalamice asociate cu obezitatea:

— Boli maligne, dintre care craniofaringiomul este de departe cel mai frecvent, urmat de alte tumori maligne și de leucemie.

— Boli inflamatorii: stări postencefalitice, tuberculoză, arahnoidită.

— Sarcoidoza.

— Traumatisme craniocerebrale.

— Boli vasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Bray şi colab. (3, 100) afirmă că obezitatea hipotalamică la om se aseamănă cu obezitatea primară „spontană", adică:
— este hipertrofică;
— asociată cu hiperinsulinism şi deci cu hiperfagie.

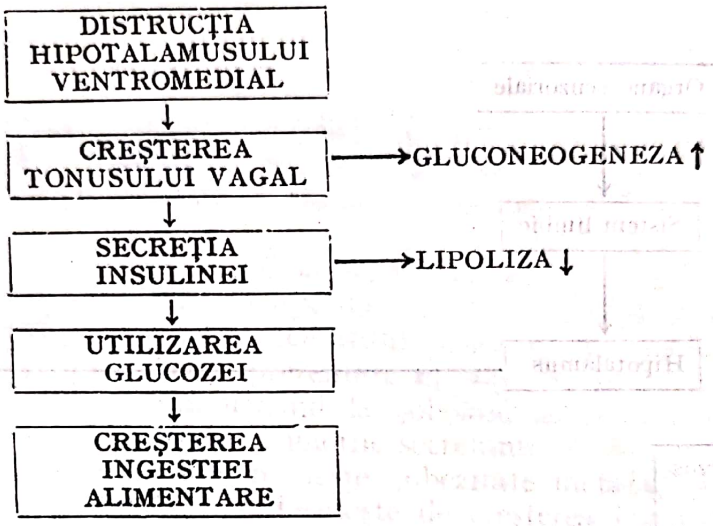


Fig. II.2.18. — Patogeneza obezităţii hipotalamice (100).

Se cunosc şi alte circumstanţe obezogene, care se explică prin mecanisme hipotalamice;
— *stress*-ul chirurgical, ginecologic, psihic;
— stările *post-partum* sau după avort;
— sindromul „amenoree-galactoree-obezitate".

b. STRESS-UL PSIHIC ŞI ALŢI FACTORI PSIHOLOGICI

Raportînd obezul la *stress*-ul psihic sau la alţi factori psihologici care ar fi putut afecta comportamentul alimentar, s-au încercat diferite defalcări ale obezităţii:

Bruch (101) împarte obezitatea în:
— obezitate reactivă, ca rezultat al unui *stress* psihic sau stări emoţionale deosebite;
— obezitate de creştere sau dezvoltare, în care factorul psihic nu este implicat.

Hamburger (102) propune împărţirea obezilor în patru grupe:
— obezi care mănîncă mult ca răspuns la o tensiune emoţională;
— obezi la care ingestia alimentară substituie o altă emoţie pozitivă;
— bolnavii care au o boală psihică însoţită de hiperfagie;
— obezii care mănîncă mult datorită accesibilităţii crescute la alimente.

Sucsek (103) afirmă că obezii sînt de două categorii:
— obezi normal structuraţi psihic;
— obezi anormal structuraţi psihic.

Mecanismul obezogen al factorilor psihici ar putea fi explicat prin modelarea căilor neuronale noradrenergice şi dopaminergice cerebrale, care, la rîndul lor, modifică comportamentul alimentar.

Analiza modelelor secvențiale ale *stress*-ului declanșat de către stimul extern (fig. II.2.19.) sau intern (fig. II.2.20) ne arată că în ambele cazuri sînt implicate formațiuni nervoase care de fapt fac parte din aparatul regla-

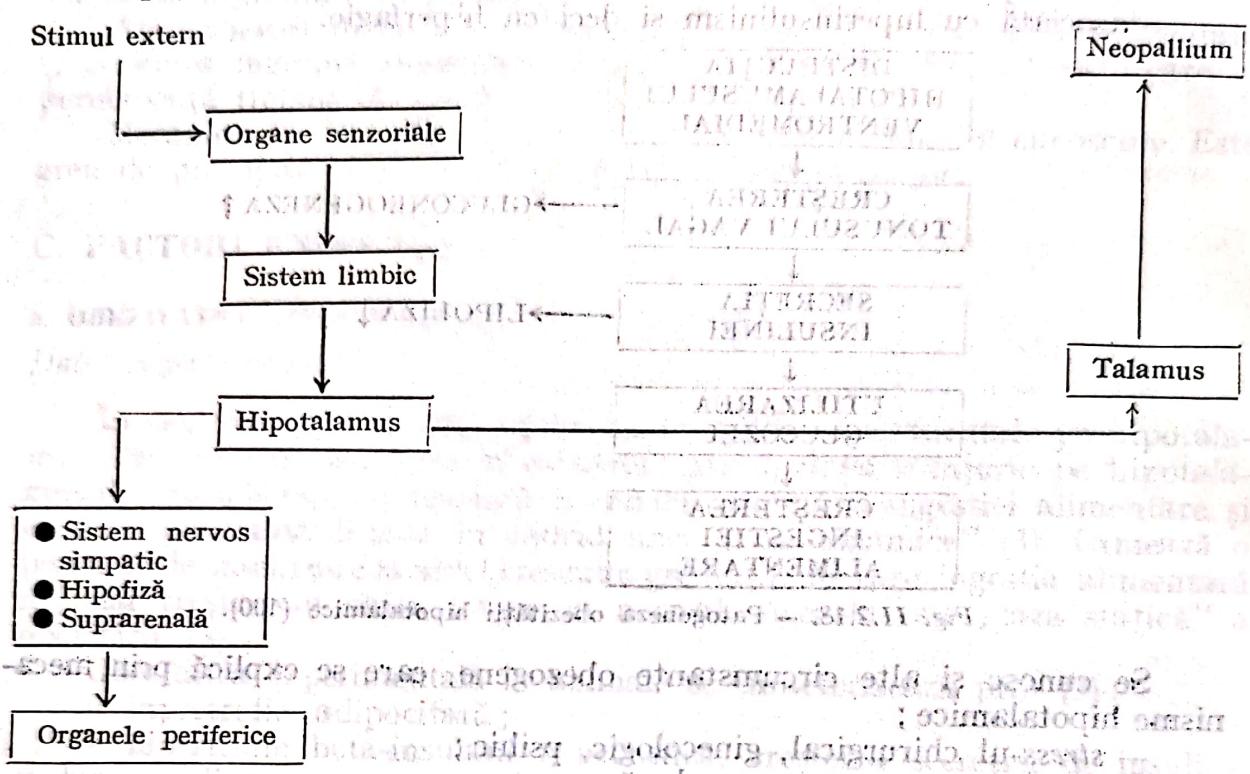


Fig. II.2.19. — *Stress*-ul indus de către stimul extern (390).

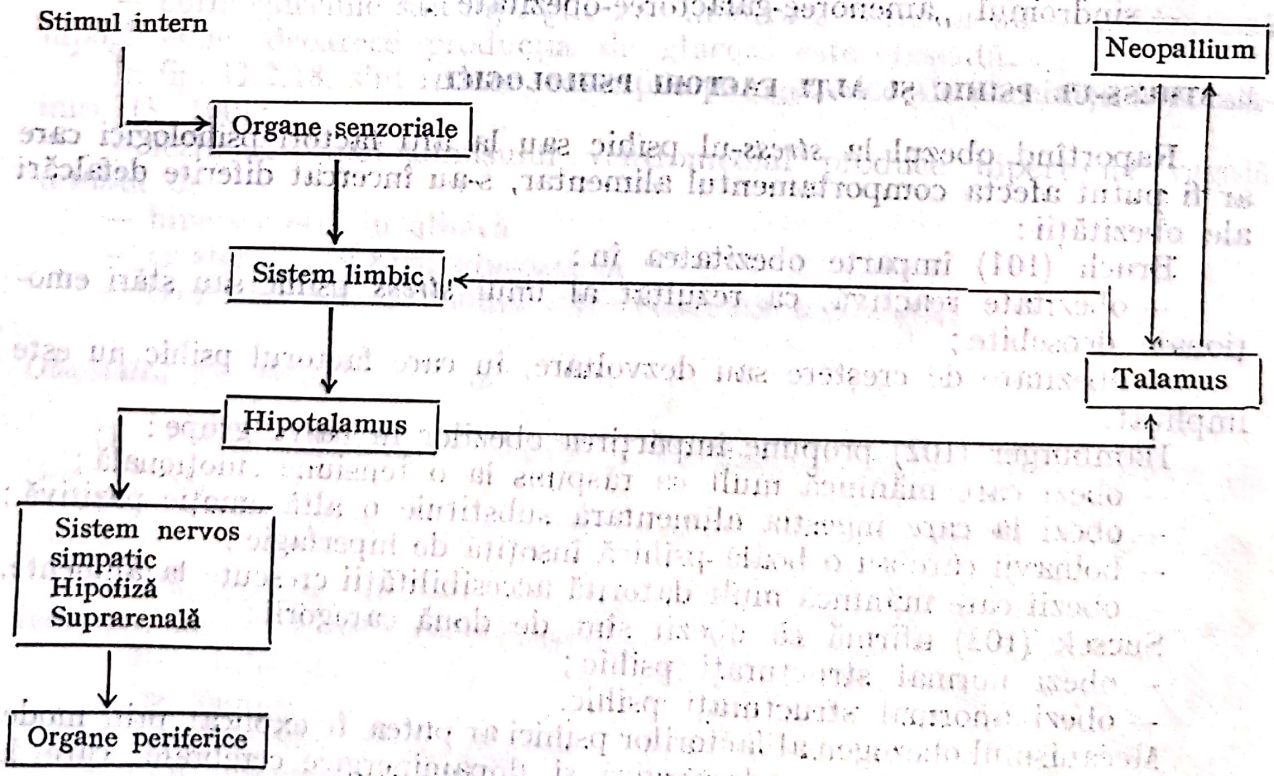


Fig. II.2.20. — *Stress*-ul indus de către stimul intern (390).

tor al comportamentului alimentar: sistemul limbic, hipotalamusul, sistemul nervos simpatic (390).

c. ENDOCRINOPATII

Date experimentale

Există numeroase studii referitoare la manipulări experimentale endocrine care produc obezitate la animale. Mai cunoscute sînt cele efectuate prin administrarea de insulină și glucocorticoizi sau prin castrare și hipofizectomie.

— Injectînd la șobolani insulină zilnic, Hoebel și Teitelbaum (104) au obținut o dublare a greutății corporale în cîteva săptămîni. Suspendarea administrării insulinei a refăcut echilibrul ponderal. Acțiunea obezogenă a insulinei se explică prin datele prezentate în cap. II.2.2.

— Hollifield (107), administrînd la șobolani glucocorticoizi, obține o creștere a cantității de grăsime. Tumorile secretante de ACTH de la șoareci (3) oferă modelul a ceea ce se numește „obezitate metabolică".

— Castrarea șobolancelor se însoțește de creșterea ingestiei alimentare și creștere ponderală (108). Injectarea de estrogeni reduce ingestia și restabilește echilibrul ponderal.

— Hipofizectomia este urmată de obezitate, efect provenit de administrarea concomitentă a STH. De fapt, la animalele obeze (prin manipulări experimentale), hormonul de creștere reduce cantitatea de grăsime corporală. Se pare că STH redistribuie energia din depozite pentru sinteza și depozitarea proteinelor (3).

Hipercorticismul

La om, hipercorticismul se însoțește de obezitate. Cel mai elocvent exemplu îl oferă boala sau sindromul Cushing, cînd aspectul depunerilor grăsoase este tipic (cap. II.3.), fiind însoțit și de alte anomalii (3). Ablația tumorii se însoțește de revenirea la echilibrul ponderal. Aspecte asemănătoare, dar de intensitate mai redusă, se remarcă și în hipercorticismul iatrogen (3).

Hipotiroidismul

Hipotiroidismul se însoțește de creștere ponderală prin modificarea mucopolizaharidelor și a bilanțului hidric (3). Este adevărat că în obezitatea comună generalizată sînt perturbate funcțiile tiroidiene, dar relația acestora cu anomaliile țesutului adipos vor fi discutate în cap. II.4.5.c.

Ovarul polichistic

În cadrul acestei afecțiuni, apare obezitatea, însoțită de hiperfagie, hiperglicemie și hipercorticism moderat (108). Se consideră că acest tip de obezitate are un mecanism mixt de producere: endocrin și hipotalamic (3). Recent, la femeile cu ovar polichistic s-a evidențiat hiperinsulinism (107).

d. OBEZITATEA ŞI SARCINA

La o femeie gravidă, evoluţia normală a sarcinii se însoţeşte de o creştere ponderală de 9—12 kg, realizată prin retenţie hidrică, creşterea depozitelor lipidice (cel mult 3,5 kg) şi, bineînţeles, prin greutatea fătului.

Statistica epidemiologică şi observaţia clinică arată însă că sarcina este de multe ori un moment etiologic (?) relevant pentru începutul hiperfagiei şi a creşterii ponderale.

Pentru înţelegerea mecanismelor obezogene declanşate şi întreţinute de sarcină, vom face un foarte scurt rapel al modificărilor din această stare, precum şi a relaţiei metabolice dintre organismul matern şi făt via placentă (391).

Răspunsul metabolic la ingestia alimentară la femeia gravidă se caracterizează prin: hiperinsulinemie, hiperglicemie, hipertrigliceridemie şi scăderea sensibilităţii la insulină.

Hiperinsulinismul este mai marcat în trimestrul al III-lea al sarcinii fiind atît bazal, cît şi după stimularea cu glucoză şi aminoacizi. Hipersecreţia de insulină apare chiar dacă aminoacidemia şi glicemia nu sînt mai mari decît la femeile negravide. S-a conchis, în acest caz, că anomalia beta-secretorie se datoreşte nu unui factor sanguin stimulant, ci chiar hipertrofiei şi hiperplaziei beta-insulare (Van Arsche, cit. de 391).

Deşi există hiperinsulinism, valorile glicemice sînt crescute, ceea ce demonstrează existenţa rezistenţei la insulină. S-a calculat că în sarcina normală are loc o scădere a sensibilităţii la insulină cu 80% (Sutherland, cit. de 391).

Factorii care ar putea explica scăderea sensibilităţii la insulină, hiperinsulinismul şi deci efectul obezogen şi totodată diabetogen al sarcinii sînt (391):

— hormonul lactogen placentar, care este considerat ca un factor cu efecte antiinsulinice, deşi natura exactă a acestuia nu se cunoaşte;

— creşterea secreţiei estrogenilor de către placentă concomitent cu creşterea insulinemiei este o dovadă clară că de fapt estrogenii se comportă ca factori antiinsulinici şi nu ca inhibitori ai secreţiei beta-insulare;

— hipercortizolemia, ca un „marker" al hipercorticismului, reprezintă un alt antagonism insulinic la nivelul muşchilor şi ţesutului adipos, fiind deci, cel puţin în parte, răspunzător de creşterea rezistenţei insulinice şi deci de hiperinsulinism.

Starea de graviditate poate avea efecte obezogene şi asupra fătului prin faptul că glucoza şi aminoacizii traversează placenta şi, în eventualitatea în care sînt în concentraţie crescută ca o consecinţă a unei alimentaţii excedentare, vor exercita un efect insulinosecretor permanent asupra celulelor beta-insulare care se vor hipertrofia şi hiperplazia (391). Hiperinsulismul fătului va induce hiperplazia adipocitară (detalii cap. II.2.5.).

e. INSULINA ŞI OBEZITATEA

Rolul obezogen al insulinei este demonstrat atît de datele experimentale, cît şi de cele clinice-epidemiologice.

Scanned with OKEN Scanner

Relația „insulină-obezitate" se analizează în diferite moduri de sistematizare:

— studiul relației „obezitate-diabet";

— analiza comportării insulinei în obezitatea simplă (comună, generalizată).

Primul aspect va fi detaliat în cap. II.4. și cap. II.5. iar cel de al doilea în cap. II.2.7.

Pînă acum am prezentat suficiente date care permit afirmația că insulina este unul dintre cei mai importanți factori care reglează atît ingestia alimentară, cît și lipogeneza.

II.2.5. CELULARITATEA ȚESUTULUI ADIPOS ÎN OBEZITATE

Adipocitometria a fost de un real folos în descifrarea unor mecanisme patogenetice în obezitate, ea constituind totodată o bază taxonomică de segregare pe criterii anatomohistologice a bolii.

Prima referire la celularitatea țesutului adipos și corelația sa cu patologia umană o face Bjurlf în 1959 (130), după care, în următorii 15 ani, numeroase echipe de cercetători au adîncit aspectele problemei, literatura abundînd de comunicări în acest sens (109—129). Seria este deschisă de Hirsche și colab. (131), apoi tot el (127—129) perfecționează metodologia de lucru și teoretizează semnificațiile datelor adipocitometrice, elaborează „ipoteza celulei adipoase" și clasificarea obezității în: hipercelulară și normocelulară (hipertrofică). Contribuții deosebite la problema adipocitometriei în obezitate au mai adus Knittle (112, 113), Björntorp (110, 114, 115, 121, 122, 126), Gurr și colab. (116, 117), Sjöström (120) și alții.

Pentru înțelegerea aspectelor celulare ale patogenezei obezității vom expune materialul nostru conform unei recente sistematizări (117):

A. Aspectele celulare ale creșterii tisulare și factorii care o modelează: nutriția și perioadele „vulnerabile" sau „sensibile" ale fazei hiperplastice.

B. Ipoteza celulei grase în patogeneza obezității.

C. Influența factorilor nutriționali, hormonali și genetici asupra hiperplaziei adipocitare.

D. Relația hipercelularitate-obezitate.

E. Preadipocitele și obezitatea.

A. ASPECTE CELULARE ALE CREȘTERII TISULARE

Creșterea este definită prin mărimea în greutate și mărime (volum) a unui organ, avînd ca substrat celular hiperplazia și hipertrofia * (117). Unui anumit organ considerat singular, i se deosebesc trei faze ale creșterii (117):

— perioada inițială, determinată de hiperplazie;

— perioada caracterizată prin hiperplazie și hipertrofie;

— perioada finală, bazată doar pe hipertrofie.

* Pentru înțelegerea semnificației termenilor se vor revedea definițiile redate în cap. I.2.

Longevitatea acestor perioade diferă de la un organ la altul și de la o specie la alta, fiind sub influența a numeroși factori. Unul dintre cei mai importanți este factorul nutrițional. Astfel:

— subnutriția din perioada hiperplazică a creșterii împiedică înmulțirea celulară fără a afecta mărimea celulelor;

— supraalimentația din aceeași perioadă stimulează înmulțirea celulară și organomegalia prin hiperplazie celulară.

O întrebare cu semnificație și importanță deosebită este: există o perioadă „vulnerabilă" sau „sensibilă" în creșterea tisulară? Dobbing (cit. de 117) afirmă că o astfel de perioadă există și că manipularea ei nutrițională afectează creșterea.

Preluînd conceptul lui Dobbing și aplicîndu-l la țesutul adipos uman, Brook (132) dovedește că la acest nivel perioada de replicare adipocitară poate fi influențată de circumstanțe externe diferite, dintre care supraalimentația este cel mai important. Deși diviziunea celulară poate fi afectată în oricare fază a perioadei hiperplastice, se pare că replicarea este cea mai „vulnerabilă" sau „sensibilă . La om, această perioadă „sensibilă" în cazul țesutului adipos se extinde de la săptămîna a 30-a a vieții intrauterine pînă în luna a 9-a după naștere (132).

B. IPOTEZA „CELULEI GRASE"

Plecînd de la experiențe efectuate pe șobolan, Knittle și Hirsch (133) ajung la concluzia, demonstrată și la om, că manipulările dietetice din prima parte a creșterii organismului se însoțesc de obezitate, care apare în perioada adultă. Aceasta se caracterizează în principal prin hiperplazie și în foarte mică măsură prin hipertrofie.

Postulatul inițial al autorilor este apoi verificat, dovedindu-i-se implicațiile patogenetice, profilactice și terapeutice, sub forma teoretizată a „ipotezei celulei grase" și, sub aspect practic, prin posibilitatea prevenirii obezității prin raționalizarea alimentației în perioada „vulnerabilă".

Substratul metabolic al acestei ipoteze este explicat de Pawan (134) prin faptul că supraalimentația în perioada „vulnerabilă" produce hiperplazie și „programează" lipogeneza intraadipocitară de o asemenea manieră încît în perioada adultă aceasta este exacerbată, inducînd obezitatea.

C. INFLUENȚA FACTORILOR NUTRIȚIONALI, HORMONALI ȘI GENETICI ASUPRA HIPERPLAZIEI ADIPOCITARE

a. STUDII LA ANIMALE

Delimitarea în timp a perioadei hiperplastice a țesutului adipos la animale este tributară încă unor inconveniente, care se datorează (117):

— metodologiei laborioase, variate și nu tocmai fidele;

— criteriilor neuniforme de apreciere a rezultatelor. În acest sens, precizăm că o greșeală frecventă care se face în laboratorul de adipocitometrie este confuzia dintre adipocitele nou sintetizate și adipocitele formate dar

Scanned with OKEN Scanner

neumplute cu lipide. Depistarea fenomenului de migrare („filling") este deci de mare importanță.

Datele de pînă acum stabilesc la șobolan perioada hiperplazică a țesutului adipos pînă la primele 14 săptămîni de viață, după care rămîne constantă (117). La porc, perioada hiperplastică este mai lungă: 20 săptămîni (Anderson, cit. de 117), iar alți autori comunică chiar o perioadă de 50 săptămîni (117).

Sînt unele studii care demonstrează că la șobolan și șoareci se observă creșterea numărului de adipocite chiar și în perioada adultă (135).

Sînt admise unanim concluziile experimentelor care demonstrează clar că numărul adipocitelor de la animalele adulte este rezultatul manipulărilor dietetice din perioada inițială a creșterii (117). Se ridică totuși întrebarea dacă această perioadă hiperplastică la animale este limitată sau nu? Există argumente pentru ambele răspunsuri (117).

Un alt fapt experimental demn de relevat este scăderea volumului adipocitelor din țesutul adipos provenit de la șoarecele obez (ob/ob) și transplantat unui șoarece normoponderal. Este cunoscut și efectul invers, de hipertrofie adipocitară în cazul în care țesutul adipos a fost transplantat de la șoarece normoponedral la șoarece obez (ob/ob) (136).

b. STUDII LA OM

Studiile la om referitoare la relația cronologică „adipocitometrie-obezitate" sînt reduse (117, 132). Brook (132) afirmă că o creștere numerică adipocitară se remarcă la copil din primul an de viață, ea oprindu-se în jurul vîrstei de 15 ani. Sînt și alte date în cadrul acestui subiect, dar discordante, fenomen explicat prin metodologia diferită (117).

Numeroase studii conchid, în mod categoric, la adult, o stabilitate numerică adipocitară atît la normoponderali, cît și la obezi (127 — 129, 131, 133, 111). Manipulările dietetice (supra- subalimentația) sau diabetul zaharat nu produc hiperplazie, ci numai hipertrofie.

Cu toate acestea, în obezitate numărul adipocitelor depășește cu mult cifra de la normoponderali, ceea ce conduce la concluzia că acest număr a fost realizat precoce, în copilărie (117). Or, tocmai această *relație dintre numărul adipocitelor adultului și vîrsta de debut a obezității* este azi un subiect de mare controversă. Redăm rezultatele unor studii:

— investigații transversale demonstrează că atît numărul, cît și volumul adipocitelor este crescut la copiii și adolescenții obezi, comparativ cu normoponderalii (132, 137);

— numărul adipocitelor este mai mare la copiii care au devenit obezi în primul an de viață, comparativ cu normoponderalii (138);

— alții autori conchid că la copii numărul adipocitelor nu este corelat cu vîrsta debutului obezității, ci cu masa totală a țesutului adipos (MTTA) (137);

— Salans și colab. (139) afirmă că în cazul obezității la copii, există două perioade hiperplazice:

prima are loc pînă la vîrsta de 5 ani,
a doua se produce între 9 și 13 ani.

— Björntorp și colab. (110, 114, 115, 121, 123) demonstrează că într-adevăr există două forme de obezitate: hiperplazică și hipertrofică;

●forma hiperplazică caracterizează obezitățile severe, debutează precoce în copilărie și se însoțește de creșterea masei celulare corporale;

●forma hipertrofică este prezentă în obezitățile moderate, debutează mai tîrziu decît forma hiperplazică și nu prezintă creșterea masei celulare corporale.

În felul acesta, autorii introduc două noi idei:

●relația dintre numărul adipocitelor și masa celulară totală;

●relația dintre numărul adipocitelor și severitatea obezității.

— Hirsch și colab. (127, 128) sînt mai prudenți, afirmînd că grupul obezilor cu hipercelularitate prezintă debutul bolii precoce în copilărie, fără a delimita exact această perioadă.

— Alți autori (136, 137, 140) susțin numai corelația dintre celularitatea țesutului adipos și gradul de severitate al obezității. Se pare că aceasta este mai plauzibilă, deoarece s-a demonstrat la obezi a căror vîrstă de debut a bolii a fost similară că numărul adipocitelor corelează cu MTTA (117).

O altă controversă pregnantă și persistentă este aceea legată de *delimitarea perioadei hiperplazice la om*. Am amintit mai sus concepția lui Brook, conform căreia țesutul adipos uman are o perioadă hiperplazică delimitată net. Sînt alți autori care susțin posibilitatea prelungirii perioadei hiperplastice sau eventualitatea ca aceasta să se desfășoare în două etape: precoce în copilărie și apoi în perioada precoce a adultului (139).

Încercînd o sinteză a datelor din literatură, precum și reconsiderările părerilor inițiale chiar ale autorilor care le-au elaborat, se poate spune că:

— la om țesutul adipos are într-adevăr o perioadă hiperplazică limitată;

—această perioadă este foarte sensibilă la manipulările dietetice „spontane" (sau „involuntare");

— se poate totuși afirma că numărul adipocitelor are tendința la stabilizare în jurul vîrstei de 15 ani, ceea ce înseamnă că supraalimentația pînă la această vîrstă poate influența pragul la care se oprește numărul celulelor grase din țesutul adipos. Este adevărat că această influență este mult mai redusă decît cea exercitată în primul an de viață, dar totuși ea există.

În acest sens, redăm concepția lui Hirsch și Batchelor (127), referitoare la dezvoltarea țesutului adipos uman, reprezentat în figurile II.2.21 și II.2.22:

— prima figură (II.2.21) este modelul de dezvoltare care presupune o singură perioadă de replicare (adipoblaștii), după care numărul adipocitelor se stabilizează; afirmația este concordantă cu concepția și rezultatele lui Brook, după care perioada „vulnerabilă" este strict limitată la primul an de viață.

În figura II.2.22 se admite existența multiplicării celulare continue sau cu intermitență, sub influența factorilor nutriționali și hormonali (sarcină) sau a altor factori. Astfel, „pubertatea" și perioada inițială a adolescenței ar fi momente critice, în care numărul adipocitelor poate să crească. Este posibil ca hiperplazia să se producă chiar și mai tîrziu. În felul acesta apare obezitatea mixtă: „hiperplazică-hipertrofică".

Kirtland și Gurr (117) susțin că ambele eventualități pot fi plauzibile din moment ce pînă în prezent, la om, nu s-a demonstrat cu claritate că adipocitul poate fi sintetizat după naștere.

Scanned with OKEN Scanner

— Björntorp și colab. (110, 114, 115, 121, 123) demonstrează că într-adevăr există două forme de obezitate: hiperplazică și hipertrofică;

●forma hiperplazică caracterizează obezitățile severe, debutează precoce în copilărie și se însoțește de creșterea masei celulare corporale;

●forma hipertrofică este prezentă în obezitățile moderate, debutează mai tîrziu decît forma hiperplazică și nu prezintă creșterea masei celulare corporale.

În felul acesta, autorii introduc două noi idei:

●relația dintre numărul adipocitelor și masa celulară totală;

●relația dintre numărul adipocitelor și severitatea obezității.

— Hirsch și colab. (127, 128) sînt mai prudenți, afirmînd că grupul obezilor cu hipercelularitate prezintă debutul bolii precoce în copilărie, fără a delimita exact această perioadă.

— Alți autori (136, 137, 140) susțin numai corelația dintre celularitatea țesutului adipos și gradul de severitate al obezității. Se pare că aceasta este mai plauzibilă, deoarece s-a demonstrat la obezi a căror vîrstă de debut a bolii a fost similară că numărul adipocitelor corelează cu MTTA (117).

O altă controversă pregnantă și persistentă este aceea legată de *delimitarea perioadei hiperplazice la om*. Am amintit mai sus concepția lui Brook, conform căreia țesutul adipos uman are o perioadă hiperplazică delimitată net. Sînt alți autori care susțin posibilitatea prelungirii perioadei hiperplastice sau eventualitatea ca aceasta să se desfășoare în două etape: precoce în copilărie și apoi în perioada precoce a adultului (139).

Încercînd o sinteză a datelor din literatură, precum și reconsiderările părerilor inițiale chiar ale autorilor care le-au elaborat, se poate spune că:

— la om țesutul adipos are într-adevăr o perioadă hiperplazică limitată;

— această perioadă este foarte sensibilă la manipulările dietetice „spontane" (sau „involuntare");

— se poate totuși afirma că numărul adipocitelor are tendința la stabilizare în jurul vîrstei de 15 ani, ceea ce înseamnă că supraalimentația pînă la această vîrstă poate influența pragul la care se oprește numărul celulelor grase din țesutul adipos. Este adevărat că această influență este mult mai redusă decît cea exercitată în primul an de viață, dar totuși ea există.

În acest sens, redăm concepția lui Hirsch și Batchelor (127), referitoare la dezvoltarea țesutului adipos uman, reprezentat în figurile II.2.21 și II.2.22:

— prima figură (II.2.21) este modelul de dezvoltare care presupune o singură perioadă de replicare (adipoblaștii), după care numărul adipocitelor se stabilizează; afirmația este concordantă cu concepția și rezultatele lui Brook, după care perioada „vulnerabilă" este strict limitată la primul an de viață.

În figura II.2.22 se admite existența multiplicării celulare continue sau cu intermitență, sub influența factorilor nutriționali și hormonali (sarcină) sau a altor factori. Astfel, „pubertatea" și perioada inițială a adolescenței ar fi momente critice, în care numărul adipocitelor poate să crească. Este posibil ca hiperplazia să se producă chiar și mai tîrziu. În felul acesta apare obezitatea mixtă: „hiperplazică-hipertrofică".

Kirtland și Gurr (117) susțin că ambele eventualități pot fi plauzibile din moment ce pînă în prezent, la om, nu s-a demonstrat cu claritate că adipocitul poate fi sintetizat după naștere.

Scanned with OKEN Scanner

Pe acest teren al controverselor, *influența factorilor nutriționali asupra perioadei hiperplastice* este destul de greu de elucidat, mai ales la om.

Sînt argumente care conduc la ideea că supraalimentația instituită precoce în copilărie (la nou-născut) produce hiperplazie (117). Este vorba în acest caz

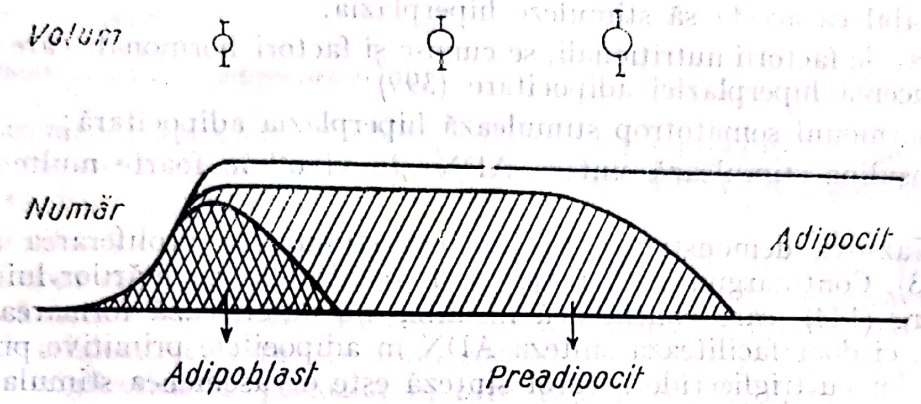


Fig. II.2.21. — Dezvoltarea țesutului adipos uman; perioada hiperplazică este bine delimitată (127).

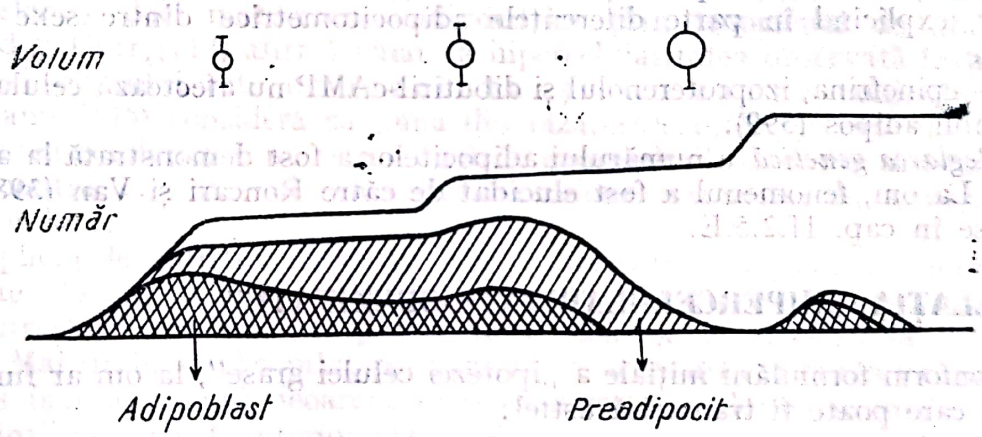


Fig. II.2.22. — Dezvoltarea țesutului adipos uman; posibilitatea existenței unei perioade hiperplazice nelimitate (127).

de un hipercalorism global al ingestiei, al cărui efect este maxim în perioada „vulnerabilă".

Observațiile efectuate pe țesutul adipos provenit de la copii cu mame diabetice nu concordă cu această afirmație. Se presupune că datorită hiperglicemiei mamei, fătul este de fapt un supranutrit. Cu toate acestea, țesutul lor adipos nu este hiperplazic, ci hipertrofic (141), ceea ce contravine „ipotezei celulei grase".

Kirtland și Gurr (117) consideră că supranutriția nou-născutului grăbește sau facilizează doar *viteza* de stabilizare a numărului final de adipocite și nu numărul lor.

Alături de creșterea „imput"-ului caloric ca factor de inducere a hiperplaziei, a fost postulat și *rolul tipului de alimente ingerate* precum și *rolu*

tipului alimentar din perioada de nou-născut (117). Se pare că modificările lipidice din dietă nu afectează numărul de adipocite, ci doar creşterea volumului acestora (117). Cu totul altfel se prezintă situaţia în cazul unui aport caloric datorat glucidelor rafinate. Acestea produc hiperinsulinism matern şi fetal, care are ca substrat hipertrofia şi hiperplazia beta-insulară pancreatică. Este posibil ca acesta să stimuleze hiperplazia.

Legat de factorii nutriţionali, se cunosc şi factori hormonali care intervin în producerea hiperplaziei adipocitare (399):

— hormonul somatotrop stimulează hiperplazia adipocitară;

— insulina stimulează sinteza ADN „in vivo" în foarte multe ţesuturi (142);

— Kazsova demonstrează că insulina stimulează proliferarea adipocitelor (143). Contraargumentul major ar fi rezultatele cercetărilor lui Vost şi Hollenberg (144), care conchid că insulina nu accelerează formarea de noi adipocite, ci doar facilitează sinteza ADN în adipocitele primitive precum şi umplerea lor cu trigliceride a căror sinteză este de asemenea stimulată, concluzie acceptată şi de alţi autori;

— 17-β-estradiolul stimulează hiperplazia adipocitară prin facilitarea replicării şi diferenţierii preadipocitelor (400), fără a influenţa volumul adipocitelor, explicînd în parte diferenţele adipocitometrice dintre sexe la pubertate;

— epinefrina, izoproterenolul şi dibutiril-cAMP nu afectează celularitatea ţesutului adipos (399).

Reglarea genetică a numărului adipocitelor a fost demonstrată la animale (399). La om, fenomenul a fost elucidat de către Roncari şi Van (398) fiind descrise în cap. II.2.5.E.

D. RELAŢIA „HIPERCELULARITATE-OBEZITATE"

Conform formulării iniţiale a „ipotezei celulei grase", la om ar funcţiona relaţia care poate fi transcrisă astfel:

supranutriţia nou-născutului
↓
„exces" de adipocite
↓
obezitate hiperplastică la copil şi adult.

S-a formulat ideea că acest tip de obezitate (hipercelulară) este foarte greu dacă nu chiar imposibil de tratat. Din acest punct de vedere, prognosticul obezităţii copilului a fost considerat ca rezervat (145).

Rezultatele a două studii efectuate de Björntorp şi colab. (146, 147) au permis revizuirea acestei atitudini, deoarece s-a demonstrat că obezitatea hiperplastică poate fi ameliorată. Este adevărat că efectele se simt remarcate numai prin tratament îndelungat şi repetat. Dar faptul că se obţine totuşi o scădere ponderală denotă că între obezitatea hiperplastică şi cea hipertrofică (unde scăderea ponderală este mai facilă) nu există diferenţe metabolice fundamentale.

Scanned with OKEN Scanner

Kirtland și Gurr (117) subscriu la aceste concluzii și propun ca secvențele menționate anterior să fie modificate astfel:

Supranutriție (supraalimentație)
la nou-născut sau în oricare altă
perioadă
↓
obezitate
↓
creșterea numărului adipocitelor

De asemenea aprecierea asupra posibilităților terapeutice în acest tip de obezitate trebuie reconsiderată în sensul că și aici, la fel ca în tipul hipertrofic, există remediu terapeutic (117).

O problemă cu implicații profilactice deosebite este aceea a „viitorului" copilului obez sau mai bine-zis al sugarului. Sînt multe statistici care demonstrează că acesta va deveni un adult obez. Explicația filiației se face prin excesul de adipocite cu care este dotat copilul obez, ceea ce facilitează umplerea lor cu trigliceride în perioada în care $E_i > E_c$ (117). Astăzi s-a revizuit această teoretizare a problemei și se afirmă că nu numărul de adipocite decide prognosticul copilului obez, ci felul în care se poate echilibra sau mai bine-zis negativa balanța energetică în așa fel încît să nu se faciliteze depozitarea trigliceridelor și deci maturizarea adipocitelor prin fenomenul de „filling". Kirtland și Gurr (117) afirmă chiar că hipercelularitatea observată în țesutul adipos al obezului este c o n s e c i n ț a ș i n u c a u z a bolii. În acest sens, Mann (146) consideră că „una din bizareriile biologiei este faptul că perturbarea celularității nu este indusă de manipulările dietetice din copilărie ci din contră ... excesul celularității conduce inexorabil la exacerbarea funcțiilor lor".

Implicațiile nutriționale ale acestor considerații patogenetice recente sînt deosebite. Astfel, mama care la fiecare țipăt al sugarului îi oferă hrană îl supranutrește, fixîndu-i „set-point"-ul de control al ingestiei la un nivel crescut. Mai tîrziu, cînd copilul sau adultul are acces liber la hrană va consuma în exces (supraconsum) deoarece reglarea ingestiei calorice se face conform „set-point"-ului fixat anterior (117, 147).

În spiritul celor comentate, dorim să încheiem problematica relației „nutriție-celularitate-obezitate" prin ceea ce afirmă Hirsch în 1976 într-un editorial în care își expunea propria sa „ipoteză a celulei grase" revizuită prin prisma unor date noi;... „nutriția nou-născutului este o parte importantă a istoriei, dar nu toată istoria" (126). Aceasta este parcă o invitație la cercetări pentru elucidarea a noi factori obezogeni.

E. PREADIPOCITELE ȘI OBEZITATEA

Datorită perfecționării unor noi metode de culturi celulare, prin care se evidențiază preadipocitele, Roncari și Van (398) au elaborat noul concept referitor la celularitatea țesutului adipos, care a fost expus în capitolele anterioare. Conform acestui concept asistăm de-a lungul întregii vieți la un permanent echilibru între replicarea și diferențierea preadipocitelor în adipocite —

pe de o parte — și diferențierea adipocitelor în preadipocite — pe de altă parte. Acest echilibru este reglat de factorii nutriționali și hormonali, care acționează pe un teren genetic particular. Perturbarea lui va determina apariția obezității. Astfel, dacă predomină alimentația hipercalorică, hiperglucidică și hiperlipidică, replicarea și diferențierea preadipocitelor este augumentată, ceea ce produce hipercelularitate, iar ulterior, datorită hiperinsulinismului, se dezvoltă hipertrofia. În condiții de hipocalorism sau reducerea ratiei glucidice și/sau lipidice, va predomina dediferențierea adipocitelor care se retransformă în preadipocite. S-a demonstrat că preadipocitele provenite de la bolnavi cu obezitate masivă au o capacitate de replicare și dediferențiere mult mai mare decît cele provenite de la subiecți normoponderali. Această proprietate se păstrează pînă la 5 subculturi succesive de preadipocite, cînd se presupune că un eventual factor umoral de creștere — prezent la obezi — nu ar mai putea fi operant. Fenomenul este în acest caz prima demonstrație a intervenției factorului genetic în determinismul celularității țesutului adipos la om.

Deși fenomenele nu sînt încă în întregime elucidate, noul concept al lui Roncari și Van se anunță a fi deosebit de atrăgător, cu serioase implicații terapeutice.

II.2.6. PATOLOGIA BIOCHIMICĂ A ȚESUTULUI ADIPOS ÎN OBEZITATE

A. COMPOZIȚIA ȚESUTULUI ADIPOS LA OBEZI

La obezi, compoziția corpului și în special cea a țesutului adipos diferă de parametrii similari de la normoponderali.

În tabelul II.2.11 este redată compoziția corpului la subiecți normali și în obezitate. Se remarcă:

— creșterea apreciabilă a cantității de grăsime de la 13,7 la 29,1 kg (19,6% — 29,1%) în obezitate;

— o creștere moderată a apei extracelulare (21,8 kg = 21,8%) și a masei celulare corporale (38,3 kg = 38,3%).

Tabelul II.2.11

Compoziția corpului la subiecții normali și în obezitate (după Bray, 3)

Componenta	Bărbat : 70 kg		Bărbat : 100 kg	
	kg	%	kg	%
Grăsime	13,7	19,6	29,1	29,1
Apă extracelulară	17,2	24,6	21,8	21,8
Masă celulară corporală	30,6	43,7	38,3	38,3
Rest	8,5	12,1	10,8	10,8

Nu există pînă în prezent criterii standard care să definească limita normalului în cazul grăsimii corporale. Se consideră că la bărbați o depășire cu 20% a valorilor din tabelul II.2.11, situează bolnavul în grupul obezilor. Pentru femei, procentajul este de 28% (3).

Multe investigații au avut ca obiectiv relația: *„obezitate-compartimentele hidrice corporale"*.

Gundersen și Shen (cit. de 3) relevă o corelație inversă între creșterea ponderală și fracția apei corporale.

Moore și colab. (cit. de 148) stabilesc un comportament diferențiat al compartimentului hidric corelativ cu celularitatea corporală totală. În funcție de variabilitatea acestui comportament, autorii, propun următoarea clasificare a obezității:

— Obezitatea cu creșterea masei celulare totale în care:

— raportul $\frac{\text{apa corporală totală}}{\text{greutatea corporală}}$ este redus, în timp ce:

— raportul $\frac{\text{apa intracelulară}}{\text{apa corporală totală}}$ este crescut.

— Obezitatea cu reducerea masei celulare totale sau neafectarea ei; în aceste cazuri:

— raportul $\frac{\text{apa corporală toală}}{\text{greutatea corporală}}$ este redus

— raportul $\frac{\text{apa intracelulară}}{\text{apa corporală totală}}$ este de asemenea redus.

În tabelul II.2.5. este redată valoarea calorigenă a depozitelor energetice la obezi. Pentru comparație cu subiecții normali se va consulta tabelul I 1. Comentariul referitor la aspectele energetice a fost făcut în cap. II.2.2. Revenim doar pentru a sublinia creșterea impresionantă a trigliceridelor adipocitare în obezitate. La normoponderali, acestea reprezintă 21,3% din greutatea corporală (15 kg raportat la 70 kg) în timp ce la obezi procentajul este de 40% (40 kg raportat la 100 kg).

Tabelul II.2.12.

Acizii grași din trigliceridele țesutului adipos gluteal la obezi (după Bray, 3)

Acidul gras	Proporția de reprezentare
Lauric (12:0)	0,4
Miristic (14:0)	3,2
(14:1)	0,8
(15:0)	0,5
Palmitic (16:0)	21,1
Palmitoleic (16:1)	10,6
Stearic (18:0)	3,2
Oleic (18:1)	53,4
Linoleic (18:2)	7,3

Analiza acizilor grași din compoziția trigliceridelor adipocitare la obezi este redată în tabelul II.2.12. Se remarcă faptul că raportul acizi grași mononesaturați/acizi grași saturați este mai mare la obezi comparativ cu subiecții

normoponderali (tabel I.3). Aprecierea procentuală a acizilor graşi nu oferă diferenţe faţă de normoponderali.

B. LIPOGENEZA ÎN ŢESUTUL ADIPOS LA OBEZI

Modificarea metabolică majoră în obezitate este exacerbarea reacţiilor de sinteză a trigliceridelor din ţesutul adipos (3). Mai mulţi factori au fost recunoscuţi şi implicaţi în amplificarea lipogenezei. Este vorba de:

— *creşterea disponibilităţii de AGL* prin:
— modificarea activităţii LPL;
— creşterea penetraţiei AGL din plasmă;
— sinteza „de novo";
— *creşterea disponibilităţii de alfa-glicerolfosfat* datorată:
— intensificării glicolizei;
— creşterii activităţii glicerolkinazei adipocitare.

Vom analiza semnificaţia fiecărei căi metabolice menţionate:

a. ACTIVITATEA LIPOPROTEINLIPAZICĂ ÎN OBEZITATE

Studii la animale

Fără a avea pretenţia de a prelua la om rezultatele datelor furnizate de experienţele pe animale, redăm succint unele comunicări mai recente, semnificaţia lor facilitînd înţelegerea fenomenelor din obezitatea umană.

Iniţial (159 — 161), s-a demonstrat că la şobolanii obezi activitatea LPL creşte corelativ cu creşterea volumului adipocitar, oricare ar fi vîrsta animalelor.

Gruen şi colab. (157) evidenţiază ulterior secvenţa modificărilor LPL. Astfel, autorii arată că activitatea LPL adipocitară este semnificativ crescută la şobolani încă din perioada numită de autori „preobezitate". Hipertrofia adipocitară apare ulterior şi amplifică modificarea LPL. Deşi nu se poate afirma că intensificarea activităţii LPL în ţesutul adipos este un factor etiologic al obezităţii la şobolan, este neîndoielnic faptul că aceasta facilitează disponibilitatea de AGL în adipocite şi apoi reestificarea acestora cu alfa-glicerolfosfatul, formîndu-se trigliceridele. Se acordă un rol deosebit în producerea acestor modificări hiperinsulinismului, care iniţial apare ca o consecinţă a supraalimentaţiei, iar ulterior drept urmare a rezistenţei la insulină a adipocitului mărit în volum. Am arătat în cap. I că insulina este unul din factorii reglatori cei mai importanţi ai activităţii LPL. Deoarece obezitatea şobolanilor era determinată şi genetic, este posibil ca adipocitele să aibă predispoziţie la creşterea afinităţii lor pentru stocarea trigliceridelor. Nu este exclusă nici acţiunea de stimulare a LPL adipocitare de către apo C_{II} din VLDL, care la şobolanul obez adult se găseşte în concentraţie crescută (162).

Gruen şi colab. (157) consideră că în obezitatea experimentală creşterea activităţii LPL combinată cu determinarea activităţii timidinkinazei este un predicton care anticipează obezitatea.

Scanned with OKEN Scanner

Studii la om

Datele referitoare la activitatea LPL în obezitatea spontană sau experimentală umană sînt contradictorii (149 — 158).
Explicația rezidă în:
— metodologia neunitară;
— raportarea rezultatelor la activitatea LPL după injectarea de heparină (PHLA) sau la activitatea tisulară a LPL, aceasta la rîndul ei trebuind defalcată în:
— valori furnizate de țesutul adipos în totalitate, care reflectă atît sinteza, cît și secreția enzimei din adipocit;
— valori furnizate de adipocitele izolate, acestea fiind martorele LPL sintetizate și acumulate în celule fără a fi secretate.
— Modul de exprimare a rezultatelor:
— unități enzimatice* (unități volum plasmatic—ml)
— unități enzimatice* (celule ($\times 10^6$)
— unități enzimatice* (suprafața 10^{-2} cm^2)
— unități enzimatice* (giobal)
— unități enzimatice* (gram)
— locul de proveniență al țesutului adipos;
— starea de nutriție a bolnavului (foame, postalimentar etc.).

Pînă în prezent nu există un studiu care să respecte toate condițiile menționate.

Vom reda în continuare principalele rezultate comunicate pînă acum:

●Björntrop și colab. (154), studiind atît PHLA, cît și activitatea LPL în țesutul adipos gluteal, arată creșterea activității enzimatice în adipocitele de volum mărit, așa cum se întîlnesc în obezitățile hipertrofice.

●Guy Grand și colab. (153) determină activitatea LPL în țesutul adipos subcutanat fesier și constată o corelație semnificativă a acesteia cu volumul adipocitar. De asemenea, demonstrează scăderea promptă a activității enzimatice la obezii supuși unui regim alimentar restrictiv.

●Huttunen și colab. (155) dozează activitatea PHLA selectiv pentru trigliceridlipază și pentru lipaza hepatică. Determinările s-au făcut prin imunoprecipitare timp de 4 ore de perfuzie cu heparină. Se demonstrează astfel la obezi o activitate lipazică „precoce" (la 30'), care se datorește probabil TG-lipazei secretate de endoteliul capilar („pool"-ul LPL din endoteliul capilar) și o activitate lipazică „tardivă", explicată prin lipaza hepatică. Activitatea TG-lipazei este corelată cu trigliceridele serice bazale, ceea ce atestă rolul ei în secvența „output" din metabolismul VLDL, LDL și chilomicronilor.

●Pykalistö și colab. (149) determină activitatea LPL în țesutul adipos subcutanat fesier recoltat de la obezi la care greutatea corporală este stabilă. Dozările s-au făcut pe țesutul în totalitate (metoda cu pudră de eter-acetonă) și pe țesutul incubat cu heparină (pentru aprecierea secreției LPL). Se constată creșterea activității LPL în țesutul adipos (u/10^6 adipocite) direct proporțional cu volumul adipocitar și insulinemia bazală. Cu cît hiperinsulinismul bazal

* 1 unitate enzimatică = 1 umol trigliceride hidrolizate/h/g țesut umed.

este mai marcat, cu atît activitatea LPL este mai mare. Postalimentar, activitatea LPL crește comparativ cu valorile bazale, fenomen explicat tot prin hiperinsulinism.

●Lithell (150) determină activitatea LPL în țesutul adipos din diferite regiuni topografice la femeile obeze. Se constată creșteri semnificative ale activității LPL (per gram sau per celule) în fragmentele tisulare provenite din regiunile femurală și gluteală, comparativ cu regiunea abdominală. De asemenea, se demonstrează că gradul obezității, reflectat prin exacerbarea volumului adipocitar, este corelat cu activitatea LPL exprimată „per celule" dar nu „per gram". Astfel se consideră că adipocitele de volum crescut conțin mai multe LPL decît adipocitele de volum redus.

●Wilson și colab. (151) studiază PHLA în obezitatea hipertrofică. Rezultatele sînt similare la normoponderali și la obezi atît în ceea ce privește PHLA maximă, cît și relația la secreția LPL. Nu se evidențiază nici o corelație a PHLA cu masa totală a țesutului adipos sau cu trigliceride ia.

●Taskinen și Nikkila (156) ajung la concluzii similare cu Wilson și colab. referitor la PHLA, dar ei demonstrează totuși o creștere a activității LPL în țesutul adipos.

Aceste ultime două studii trebuie corelate cu cercetarea lui Hartman, care constată la șobolanii obezi că pe măsură ce creșteau în greutate în urma supraalimentației, LPL era „sechestrată" în adipocite. În aceste cazuri, PHLA era normală deși concentrația LPL intraadipocitară era crescută. Un fenomen similar ar putea fi prezent și la om conchid Wilson și colab., ceea ce face necesară determinarea activității LPL atît pe țesutul adipos în totalitate, cît și în adipocitele izolate. Nu se poate explica pînă în prezent cauza acestei „sechestrări" enzimatice, paralelă cu gradul de hipertrofie adipocitară.

●Zinder și Bray (152) determină activitatea LPL în țesutul adipos subcutanat recoltat din peretele abdominal al obezilor și normoponderalilor. Se constată valori crescute la normoponderali comparativ cu obezii cînd rezultatele se exprimă „per gram" și similare cînd exprimarea este „per celule".

b. PENETRAȚIA AGL ÎN ADIPOCIT

Studiile referitoare la acest subiect sînt reduse (154, 158). Se comunică totuși o creștere a penetrației AGL din plasmă în adipocit, ceea ce amplifică disponibilitatea acestora pentru esterificare.

Creșterea penetrației este direct proporțională cu volumul adipocitar. Un argument major în acest sens este oferit de Björntorp și colab. (154), care, administrînd *per os* acid palmitic marcat (C^{14}), constată după o săptămînă o încorporare crescută a acestuia în adipocitele de volum mai crescut în comparație cu cele de volum mai redus. Datele se referă în ambele cazuri la țesutul adipos recoltat din peretele abdo inal cu ocazia unei intervenții chirurgicale.

Pînă în prezent nu sînt date care să dovedească rolul altor factori reglatori ai penetrației AGL în adipocit în obezitate. De asemenea, nu se poate afirma că în aceste cazuri este operantă influența reestificării AG intraadipocitari proveniți din lipoliza TG, așa cum se petrece la normoponderali.

Scanned with OKEN Scanner

c. SINTEZA „DE NOVO" A ACIZILOR GRAȘI

Deși această cale metabolică este clar demonstrată în țesutul adipos uman (164— 171), din punct de vedere cantitativ aportul și la creșterea „pool"-ului intraadipocitar de AG necesari reestificării este minim — chiar și în obezitatea extremă cu hiperinsulinism produs prin hiperalimentația hiperglucidică.

Sjöström (168) cuantifică sinteza „de novo" a acidului palmitic la un obez cu o masă adipoasă de 50 kg (normalul este admis pînă la 25 kg). Aceasta este doar de 3 g/zi. Cuantificînd global această cale metabolică se afirmă (167) că în condiții de activitate maximă (obezitate severă + hiperalimentație glucidică + hiperinsulinism) cantitatea totală a acizilor grași sintetizați „de novo" este de 10 g/24 ore.

Precursorii lipogenezei sînt (165, 166, 168 — 170) piruvatul și acetatul > glucoza.

În fig. II.2.23 sînt redate activitățile enzimelor implicate în această cale metabolică, iar în tabelul II.2.13. se reproduc, după Belfiore (164), valorile

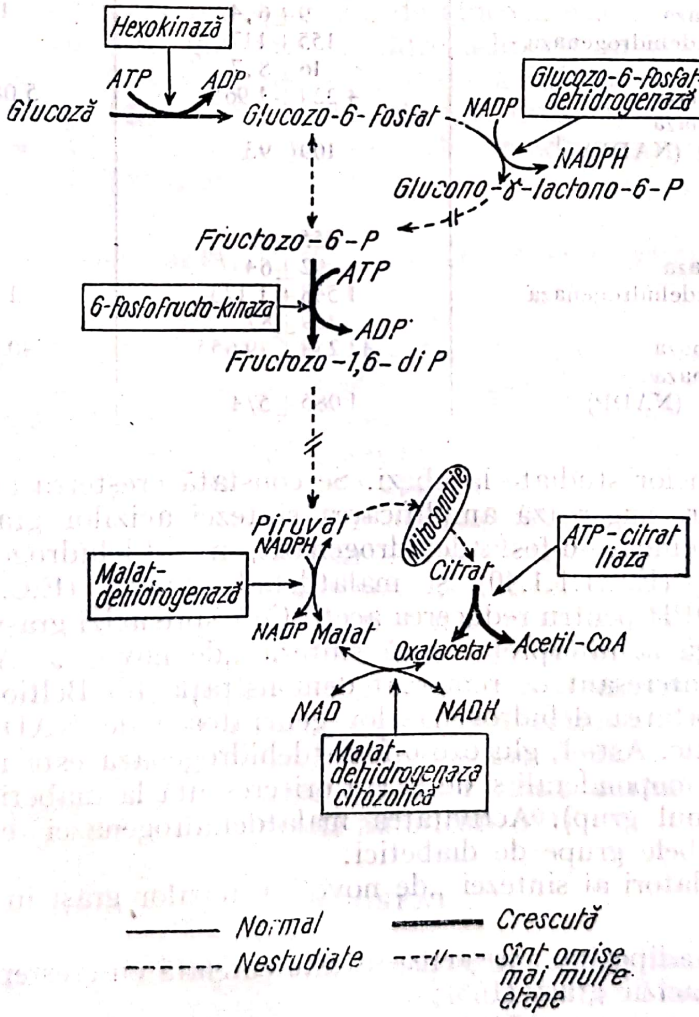


Fig. II.2.23. — Enzimele lipogenetice din țesutul adipos la obezi (164).

Tabelul II.2.13.

Activitatea enzimatică a țesutului adipos la subiecți normali și la bolnavi obezi (164)

Enzimele	Subiecți normali (10) $\bar{X} \pm ES$	Bolnavi obezi $\bar{X} \pm ES$
nKat/g proteină		
Hexokinaza	32±9	46±11
6-fosfofructokinaza	11,5±8	18±8
Glucozo-6-fosfatdehidrogenaza	194±147	201±126
ATP-citratliaza	20±11	38±14
Malatdehidrogenaza	5 290±2 488	6 211±2 981
Malatdehidrogenaza (decarboxilantă) (NADP)	136±72	119±87
nKat/10⁶ adipocite		
Hexokinaza	25,5±7	37,6±9
6-fosfofructokinaza	9±6,4	14,7±6,3
Glucozo-6-fosfatdehidrogenaza	155±117	164±103
ATP-citratliaza	16±8,7	31±11
Malatdehidrogenaza	4 221±1 965	5 085±2 440
Malatdehidrogenaza (decarboxilantă) (NADP)	109±93	97±71
nKat/kg țesut		
Hexokinaza	255±72	301±71
6-fosfofructokinaza	92±64	117±52
Glucozo-6-fosfatdehidrogenaza	1 548±1 173	1 316±825
ATP-citratliaza	159±87	249±91
Malatdehidrogenaza	42 214±19 655	40 682±19 525
Malatdehidrogenaza (decarboxilantă) (NADP)	1 085±574	779±569

activității enzimelor studiate la obezi. Se constată creșterea activității ATP-citratlipazei, care sugerează amplificarea sintezei acizilor grași. Activitatea a trei enzime glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, malatdehidrogenaza decarboxilantă (NADP) (E.C.1.1.1.40) .și malatdehidrogenaza (E.C.1.1.1.37), care furnizează NADPH pentru reducerea acetil-CoA spre acizi grași, este normală. Faptul ne obligă la interpretarea că sinteza „de novo" a AG este totuși limitată. Este interesant de remarcat demonstrația lui Belfiore (171) referitoare la comportarea dehidrogenazelor generatoare de NADPH în țesutul adipos la diabetic. Astfel, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza este marcat scăzută la diabeticii normoponderali și de patru ori crescută la diabeticii obezi (comparativ cu primul grup). Activitatea malatdehidrogenazei este redusă la jumătate la ambele grupe de diabetici.

Factori reglatori ai sintezei „de novo" a acizilor grași în țesutul adipos la obezi sînt:

— volumul adipocitar: creșterea sa este corelată cu creșterea încorporării piruvatului în acizii grași (165);

— hiperinsulinismul — produs la rîndul său printr-o alimentație hiperglucidică (chiar dacă este izocalorică) — induce creșterea sintezei; astfel, pe

țesut adipos uman izolat s-a demonstrat că sinteza acizilor grași cu lanț lung este stimulată de insulină în concentrație de 1 000 μu/ml, dar nu de o concentrație de 100 μu/ml (396);

— precizăm, totuși, că manipulările dietetice care induc hiperinsulinismul nu afectează activitatea dehidrogenazelor generatoare de NADPH, ceea ce demonstrează încă odată limitarea capacității de amplificare a acestei căi metabolice în țesutul adipos al obezilor.

d. SURSELE DE ALFA-GLICEROLFOSFAT. METABOLISMUL GLUCOZEI ÎN ADIPOCIT LA OBEZI

d.1. TRANSPORTUL GLUCOZEI ÎN ADIPOCIT

În obezitatea hipertrofică, transportul glucozei în adipocit este crescut datorită creșterii suprafeței de contact și datorită hiperinsulinismului (165). S-a demonstrat, totuși, că, în comparație cu alte efecte metabolice ale hiperinsulinismului, modificarea transportului de glucoză este redusă (172).

Cuantificarea captării glucozei de către adipocit în obezitate se face urmărind radioactivitatea țesutului adipos după injectarea a 25 g glucoză marcată. La normoponderali, 0,5% din glucoză este captată, în timp ce la obezi valorile sînt de 2% (167). Această cale de administrare fiind nefiziologică, datele trebuie interpretate ca atare.

d.2. METABOLISMUL GLUCOZEI; GLICOLIZA; FORMAREA ALFA-GLICEROLFOSFATULUI

La fel ca în condiții de normoponderabilitate, calea metabolică majoră a glucozei în adipocitul provenit de la obezi este glicoliza. Din punct de vedere cantitativ, glicogeneza și producția de lactat sînt fără importanță.

În fig. II.2.23 și tabelul II.2.13, am redat după Belfiore și colab. (164), enzimele care intervin în metabolismul glucozei.

Se remarcă creșterea activității hexokinazei (E. C. 2.7.1.1) și a 6 fosfofructokinazei (E.C.2.7.1.1.), ceea ce demonstrează capacitatea țesutului adipos de a metaboliza glucoza și deci de a genera alfa-glicerolfosfat.

Datele trebuie corelate cu observațiile mai vechi ale lui Bray și Galton (173, 174), care demonstrează, în țesutul adipos provenit de la obezi, scăderea activității glicerolfosfatdehidrogenazei și a glicerolfosfatoxidazei. Aceste două enzime, în mod normal, catabolizează alfa-glicerolfosfatul. Scăderea activității lor menține deci un nivel crescut al acestui metabolit.

Rezultatele determinării activității celor două enzime în obezitatea experimentală umană confirmă datele anterioare (91).

d.3. ALTE SURSE DE ALFA-GLICEROLFOSFAT

Conversia glicerolului rezultat din lipoliză sau a celui plasmatic în alfa-glicerolfosfat în adipocitul uman prin acțiunea glicerolkinazei în caz de obezitate este controversat raportată în literatură. Inițial (176), s-a demonstrat creșterea activității glicerolkinazei; ulterior, nu numai că nu se confimă acest rezultat,

Scanned with OKEN Scanner

dar se arată că activitatea glicerolkinazei nu variază în funcție de volumul adipocitar (175).

Se pare că această sursă de alfa-glicerolfosfat în obezitatea umană nu drezintă o importanță cantitativă deosebită.

În concluzie

La obezi există o disponibilitate crescută în țesutul adipos atît de alfa-glicerolfosfat, cît și de acizi grași, realizîndu-se condiția pentru creșterea trigliceridsintezei.

Principala sursă de alfa-glicerolfosfat este glicoliza și, în foarte mică măsură, convertirea glicerolului prin acțiunea glicerolkinazei. La aceasta se adaugă scăderea catabolismului alfa-glicerolfosfatului datorată depresiei activității glicerolfosfatdehidrogenazei și a glicerolfosfatoxidazei.

Sursa majoră de acizi grași intraadipocitari sînt lipoproteinele, acțiunea LPL fiind decisivă. În mică măsură „pool"-ul intraadipocitar de AG este completat de: sinteza lor „de novo", penetrația AGL din plasmă sau AG proveniți din hidroliza TG intraadipocitare.

Se remarcă deci interrelația dintre metabolismul glucidic și lipidic la nivel adipocitar. În termeni energetici, se poate afirma că, de fapt, energia glucidelor alimentare este stocată în adipocit sub formă de trigliceride. Björntorp (167) apreciază că la un subiect normoponderal a cărui ingestie energetică zilnică este de 2 500 Kcal (20% proteine; 40% glucide; 40% lipide) consumul de glucide este deci de 250 g din care 1% este depozitat în țesutul adipos (1—2 g). La un obez cu o ingestie calorică similară, depozitarea energetică a glucozei în țesutul adipos este de 3% (aproximativ 10 g/zi). Cercetările „in vitro" permit estimarea depozitării maxime de glucoză: 1—15 g/zi la normoponderali și 75—100 g/zi în cazurile de obezitate severă (167).

Studiindu-se sinteza acizilor grași în diferite organe sau regiuni topografice la obezi, s-a constatat că în țesutul omental aceasta este de trei ori mai mare decît în țesutul adipos subcutanat considerat global, în timp ce în ficat lipogeneza este de 20 ori mai mare decît în țesutul adipos. Totuși, raportînd rezultatele la activitatea organelor în totalitate, sinteza acizilor grași în țesutul adipos este egală sau uneori o depășește pe cea din ficat (396).

C. MODIFICĂRILE LIPOLIZEI ÎN OBEZITATE

a. LIPOLIZA BAZALĂ

Aproape în unanimitate s-a demonstrat că lipoliza bazală este crescută în obezitatea umană spontană și cea experimentală (3, 91, 166, 177—186).

„Marker"-ul cel mai fidel al lipolizei — glicerolul plasmatic — este crescut în condiții bazale direct proporțional cu volumul adipocitar (3, 178, 180). Din acest motiv, la obezi, așa cum a demonstrat Bray (166), lipoliza bazală este mai accentuată în fragmentele de țesut adipos provenit din regiunea subcutanată, unde adipocitele sînt mai mari, decît în țesutul adipos omen-

Scanned with OKEN Scanner

tal, care conține adipocite de volum comparativ mai mic. Dacă se compară adipocitele de volum similar din cele două regiuni, lipoliza bazală este identică.

Datele sînt confirmate de Ostman și colab. (184), care arată, într-un studiu recent, următoarele modificări:

— deși adipocitele omentale sînt mai mici cu 30% decît cele din regiunea subcutanată epigastrică, ele au lipoliză bazală triplă atunci cînd se compară celule de volum identic;

— în adipocitele omentale, concentrația cAMP este cu 50% mai mică decît în cele provenite din regiunea subcutanată, ceea ce corespunde cu

— creșterea secreției glicerolului din țesutul adipos subcutanat, comparativ cu cel omental.

Studiul defalcat al lipolizei bazale relevă că în țesutul adipos provenit de la obezi atît mono-, cît mai ales digliceridele sînt crescute comparativ cu valorile de la normoponderali (181).

b. LIPOLIZA STIMULATĂ

Majoritatea autorilor afirmă că amploarea răspunsului lipolitic adipocitar la stimulii hormonali precizați în cap. I este crescută în obezitate (3, 177—186).

Faptul este explicat prin creșterea concentrației cAMP în adipocitele provenite din țesutul adipos recoltat de la obezi; fenomenul este corelat cu volumul adipocitar și, deci, și cu regiunea topografică.

Bray (166) evidențiază valori diferențiat crescute ale lipolizei stimulate de norepinefrină, epinefrină și mai ales de izoproterenol astfel:

adipocite gluteale > adipocite din regiunea subcutanată epigastrică > adipocite omentale

Există însă date din literatură care nu concordă cu acestea. Diferențele provin probabil din modul de exprimare al rezultatelor, adică a glicerolului secretat: umoli per celule (10^6) sau umoli per greutate tisulară (167).

Dieta hiperglucidică sau hiperlipidică nu afectează rata lipolizei stimulate (91).

Recent, se comunică date importante legate de lipoliza stimulată de catecolamine la obezi (184, 185).

Burns și colab. (185) demonstrează, la obezi, că epinefrina acționează asupra lipolizei adipocitare în două moduri:

— dacă țesutul adipos provine de la obezi alimentați în urmă cu două ore, epinefrina stimulează cAMP și apoi secreția glicerolului; fentolamina amplifică această acțiune, în timp ce propanololul o reduce la nivelul bazal;

— dacă țesutul adipos provine de la obezi înfometați de trei zile, epinefrina deprimă cAMP intraadipocitar, deci și lipoliza.

Aceste efecte diferențiate ale epinefrinei asupra lipolizei se explică prin modelarea activității receptorilor adrenergici adipocitari (cap. I). Astfel, se consideră că:

— postprandial, epinefrina, interacționînd cu receptorii beta-adrenergici induce creșterea adenilciclazei, a cAMP și deci a lipolizei;

Scanned with OKEN Scanner

— în starea de foame, are loc o scădere a activității receptorilor beta-adrenergici (și nu o exacerbare a alfa-receptorilor), cu scăderea activității adenilciclazei, a cAMP și reducerea lipolizei.

Interpretarea acestor rezultate trebuie făcută prin prisma a două elemente: primul este legat de scăderea insulinemiei — în stările de foame, ceea ce reduce efectul său antilipolitic; al doilea, este recenta demonstrare a scăderii *turnover*-ului și excreției urinare a norepinefrinei la șobolanii înfometați timp de patru zile (187), ceea ce ar contraveni datelor clasice.

Rezultă deci că acțiunea catecolaminelor este exercitată prin intermediul receptorilor adrenergici și că în stările de foame are loc fie o scădere a beta-receptorilor, fie a alfa-receptorilor (puțin probabilă), fie a ambilor.

O cercetare aproape similară a fost efectuată de Arner și Ostman (183), care demonstrează efecte inverse ale catecolaminelor, în stările de foame comparativ cu datele lui Burns. Astfel, autorii constată atît creșterea cAMP, cît și a lipolizei stimulată de noradrenalină la obezi înfometați timp de 7 zile, considerînd că în aceste circumstanțe atît alfa- cît și beta-receptorii au o activitate crescută.

Într-o altă cercetare mai complexă, aceiași autori (184) confirmă rezultatele lor anterioare, demonstrînd totodată creșterea activității alfa-receptorilor adrenergici în stările de foame, diferențiat în funcție de regiunea topografică. Astfel, răspunsul alfa-adrenergic este mai mare la adipocitele provenite din regiunea femurală decît la cele recoltate din regiunea hipogastrică.

c. INHIBIȚIA LIPOLIZEI. ACȚIUNEA INSULINEI ASUPRA ȚESUTULUI ADIPOS UMAN ÎN OBEZITATE

Relația dintre insulină și obezitate este extrem de complexă. Ea trebuie evaluată din multiple puncte de vedere, motiv pentru care va fi detaliată în cap. II.2.7.

Referitor la acțiunea insulinei asupra lipolizei în obezitate, redăm concepția lui Björntorp și Smith (117), care ni se pare cea mai completă deoarece privește faptele dinamic și corelat cu starea nutrițională. Autorii afirmă că țesutul adipos, la un organism supraalimentat, este expus permanent la o concentrație mare de glucoză și de insulină. La început, datorită faptului că volumul adipocitar este redus, sensibilitatea celulei la insulină este crescută. Ca atare, hormonul va stimula transplantul glucozei în adipocit și deci metabolizarea acesteia, cu creșterea disponibilității de alfa-glicerolfosfat. Concomitent, insulina stimulează activitatea LPL adipocitare și, drept urmare, disponibilitatea de AG necesari trigliceridsintezei crește. În același timp, insulina inhibează lipaza adipocitată, scăzînd deci lipoliza. Efectul final va fi acumularea de trigliceride și creșterea în volum a adipocitului.

În continuare, secvențele sînt următoarele: prin creșterea volumului adipocitar sensibilitatea celulei la acțiunea hormonului scade, consecința majoră fiind creșterea lipolizei bazale și a celei stimulate. Se poate conchide indirect că în prima parte a secvențelor metabolice, cît timp adipocitul a fost sensibil la acțiunea insulinei, aceasta a anulat efectele hormonilor lipolitici (catecolamine). În momentul insensibilității adipocitare la insulină,

Scanned with OKEN Scanner

acţiunea sa antilipolitică se reduce, permiţînd acţiunea lipolitică a catecolaminelor.

Se realizează astfel o stare cunoscută, caracterizată prin:
— obezitate hipertrofică;
— hiperlipoliză;
— hiperinsulinism;
— hipertrigliceridemie.

Scăderea sensibilităţii adipocitului la insulină este explicată prin modificarea relaţiei „receptori insulinici adipocitari-insulină". Aşa cum s-a arătat în cap. I (bibl. I. 138), dacă la om se induce hiperinsulinismul prin dietă hipersucrată, la început se reduce afinitatea receptorilor faţă de hormon, apoi se reduce numărul receptorilor, efectul final fiind insensibilitatea insulinică adipocitară.

D. METABOLISMUL COLESTEROLULUI ÎN ŢESUTUL ADIPOS ÎN OBEZITATE

Interesul manifestat faţă de metabolismul colesterolului în adipocit în obezitate este de dată mai recentă. Datorită faptului că în condiţii normale, la om, sînt încă multe necunoscute legate de acest aspect — nici în obezitate nu au fost elucidate toate căile metabolice ale acestui sterol. Pe baza unor lucrări de pionierat în domeniu (188—193), subiectul poate fi sistematizat după cum urmează:

a. CONŢINUTUL ÎN COLESTEROL AL ŢESUTULUI ADIPOS UMAN ÎN OBEZITATE

Graţie lucrărilor lui Angel (188—190), se poate afirma că în obezitatea umană spontană există o creştere evidentă a conţinutului de colesterol. Astfel, în adipocitul izolat provenit din ţesutul adipos subcutanat din regiunea epigastrică, conţinutul în colesterol la subiecţi normoponderali este de 1,46 ± 0,06 mg/g lipid, iar la obezi este de 1,79 ± 0,16 mg/g lipid.

Depozitarea colesterolului în ţesutul adipos este direct proporţională cu volumul adipocitar şi cu masa totală a ţesutului adipos. Se estimează că la un obez a cărui MTTA este 25 kg, colesterolul din ţesutul adipos este de 50 g, din care 95% este neesterificat (194).

b SINTEZA COLESTEROLULUI ÎN ŢESUTUL UMAN ÎN OBEZITATE

S-a presupus că o creştere a depozitelor de colesterol în adipocitele obezului poate fi datorată:
— creşterii transportului colesterolului din lipoproteine în celule — fenomen care, aşa cum am arătat în cap. I, este prezent la normoponderali. Exacerbarea lui în obezitate nu a fost încă demonstrată;
— creşterii colesterolosintezei intraadipocitare. Această cale metabolică a fost demonstrată în adipocitele provenite de la şobolanii obezi. Intensitatea ei este de 7 ori mai mare în comparaţie cu şobolanii normoponderali, dacă exprimarea rezultatelor se face „per gram proteină" şi de 50 ori mai mare, dacă exprimarea este per întregul ţesut adipos (188).

Scanned with OKEN Scanner

Precursorii utilizați în experiment au fost: acetatul C^{14}, glucoza-C^{14}, mevalonatul-C^{14}, leucina C^{14}.

În obezitatea umană, creșterea sintezei colesterolului a fost de asemenea demonstrată (188). Comparativ cu animalele ea este relativ redusă și nu poate explica amploarea depozitelor intraadipocitare de colesterol.

Într-adevăr, comparativ cu ficatul, în țesutul adipos considerat în întregime sinteza colesterolului este de 50 ori mai redusă (396).

Mecanismele reglatoare ale sintezei de colesterol în adipocit în obezitate sînt „practic necunoscute". Se știe doar că „in vitro" adaosul de VLDL și LDL în mediu de cultură inhibă sinteza sterolului, în timp ce glucoza și insulina nu o influențează (188, 192).

Este posibil ca în creșterea conținutului de colesterol în adipocitele bolnavului obez un rol aparte să îl dețină scăderea concentrației moleculelor de HDL, anomalie care în această boală a fost demonstrată (334, 371, 397). În felul acesta, captarea LDL va fi crescută, asigurîndu-se astfel amplificarea principalei surse de colesterol adipocitar. Ipoteza aparține lui Angel și colab. (397), fiind deosebit de atractivă.

c. INFLUENȚA ȚESUTULUI ADIPOS ASUPRA METABOLISMULUI COLESTEROLULUI ÎN OBEZITATE

Obezitatea este considerată ca o stare hipercolesterolemiantă. S-a demonstrat în această circumstanță creșterea *turnover*-ului colesterolului, la fel ca și creșterea sintezei sale, în special în ficat (3, 188, 181, 192).

Se pare că prin creșterea MTTA se influențează sinteza celulelor VLDL în ficat prin creșterea precursorilor, ca urmare a hiper-AGL-emiei caracteristică obezității. O altă posibilitate ar fi creșterea sintezei precursorilor colesterolului în obezitate (scualen, acetat etc.) (188).

E. PARTICULARITĂȚILE BIOCHIMICE ALE PREADIPOCITULUI

Roncari și Van (399) au demonstrat, în cazul preadipocitelor umane următoarele funcții biochimice:

a. *Activitatea lipoproteinlipazică*, ceea ce face posibilă distincția lor de fibroblaștii tegumentari cu care uneori se pot confunda în culturile celulare.

b. *Sinteza „de novo" a acizilor grași*, posibilă prin evidențierea activității „sintezei acizilor grași"; totodată s-a demonstrat și prezența activității „fosfatilfosfohidrolazei" care catalizează *sinteza trigliceridelor*. Activitatea acestei enzime este crescută în microsomi de către adaosul de insulină în mediul de cultură, fenomen care nu este prezent în citozol.

c. *Lipoliza* este de asemenea demonstrată prin evidențierea atît la acest nivel a enzimelor lipolitice propriu-zise, cît și a modificărilor cAMP și a fosfodiesterazei, sub influența unor factori reglatori ca insulina și izoproterenolul.

d. *Captarea LDC și metabolismul colesterolului* este prezentă în preadipocite într-o manieră aproape similară cu cea din adipocite. Totuși, sinteza colesterolului la acest nivel este mai intensă comparativ cu adipocitele, ceea ce presupune că fixarea LDL de receptori și internalizarea lor este mai redusă.

Scanned with OKEN Scanner

II.2.7. ALTE ASPECTE ALE PATOLOGIEI BIOCHIMICE ÎN OBEZITATE

În mod neîndoielnic — așa cum am mai arătat — tulburările biochimice „princeps" în obezitate sînt reprezentate de anomaliile metabolice de la nivelul țesutului adipos.

Asociat acestora există și alte tulburări neurohormonale și metabolice. Unele sînt asociate bolii, altele sînt factori de risc, altele intervin direct în lipogeneza adipocitară. În tabelul II.2.14 reproducem (după Bray, modificat) principalele modificări metabolice din obezitate.

Vom expune aceste tulburări conform următoarei sistematizări:

Tulburări endocrine

— modificările insulinei
— modificările glucagonului
— modificările hormonilor suprarenali
— modificările hormonilor tiroidieni
— modificările hormonilor sexuali
— modificările hormonului somatotrop.

Tulburări metabolice

— modificarea toleranței la hidrați de carbon
— hiperlipoproteinemia
— hiperuricemia
— bilanțul azotat
— modificări electrolitice.

Modificarea sistemului „coagulare-fibrinoliză-trombocite"

— tulburări de coagulare
— tulburări de fibrinoliză
— modificarea funcțiilor trombocitare.

Aceste modificări apar cu intensitate diferită și în ordine cronologică distinctă. Una din tulburările majore pe care am definit-o este hiperinsulinismul și afectarea eficienței hormonului (rezistența, insensibilitatea, scăderea răspunsului). Aceasta antrenează variabilitatea calitativă și cantitativă a multor linii metabolice care, conexate cu celelalte modificări hormonale (glucagon, suprarenală, STH, hormoni tiroidieni), produc:

— scăderea treptată a toleranței la glucide și posibilitatea apariției diabetului zaharat;
— hiperlipoproteinemia, dintre care tipurile II a, II b sînt cele mai frecvente;
— hiperuricemie;
— perturbarea homeostaziei hidroelectrolitice;
— modificarea bilanțului azotat.

Un loc aparte — prin determinismul lor complex — îl ocupă modificările sistemului „coagulare-fibrinoliză-trombocite".

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.2.14

Modificări endocrinometabolice în obezitatea spontană și experimentală umană (după Sims: 91)*

Parametri	Obezitate spontană	Obezitate experimentală	
		I Dietă mixtă	II Dietă hiperlipidică
Țesutul adipos			
mărimea celulelor	↑	↑	
numărul celulelor	↑	nemodificat	
Balanța calorică			
Necesar caloric pentru menținerea stării de obezitate	1 300 Kcal/m²	2 700 Kcal/m²	1 800 Kcal/m²
Reîntoarcerea la greutatea inițială	rapidă	rapidă	rapidă
Activitatea fizică spontană	↓	↓	
Apetitul tardiv în cursul zilei	↑	↑	↓
Parametrii sanguini bazali			
Colesterol	↑	↑	
Trigliceride	↑	↑	
AGL	↑	nemodificat sau ↓	Normal
Aminoacizi	↑	↑	
Glucoză	N sau ↑	↑	↑
Insulină	↑	↑	↑
Toleranța la glucoză			
orală	↓	↓	↓
intravenoasă	↓	↓	
Secreția insulinei			
după glucoză orală	↑	↑	↑
după glucoză intravenoasă	↑	↑	
după arginină intravenoasă	↑	↑	↑
Evidențierea rezistenței la insulină			
raportul insulină/glucoză	↑	↑	↑
sensibilitatea la insulină a țesului adipos (vitro)	↓	↓	
captarea glucozei stimulată de insulină (mușchi)	↓	↓	↓
scăderea inhibiției proteolizei musculare de către insulină		↓	
Factori hormonali ce afectează R.I.			
Glucocorticoizii			
cortizol plasmatic	N sau ↓	nemodificat	

Continuare tabelul II.2.14

Parametri	Obezitate spontană	Obezitate experimentală	
		I Dietă mixtă	II Dietă hiperlipidică
rata producției de cortizol	↑	↑	
17-hidroxicorticosteroizi urinari	↑	↑	
Somatotropul			
după glucoză	↓	↓	Normal
după arginină	↓	↓	Normal
exacerbarea nocturnă		↓	
Glucagonul			
bazal	N		
după glucoză	N		
după arginină	↑		
după alanină	↓		

* ↑ : crescut N: Normal; ț. ad.: țesut adipos
↓ : scăzut; m: mușchi;

Toate aceste perturbări sînt, la rîndul lor, factori de risc pentru multe alte organopatii întîlnite în obezitate cu o frecvență neobișnuit de crescută. Menționăm doar: manifestările clinice ale aterosclerozei, diabetul zaharat, artropatiile etc. Acestea vor fi detaliate în cap. II.4.

A. INSULINA ȘI OBEZITATEA

a. METABOLISMUL INSULINEI LA SUBIECȚI NORMOPONDERALI

Considerînd că în obezitate insulina joacă un rol deosebit de important, pentru înțelegerea modificărilor din această boală apreciem că este necesară prezentarea sumară a unor date legate de sinteza, secreția și metabolismul hormonului, alături de factorii reglatori majori.

Sinteza insulinei

Insulina este sintetizată în celulele beta din pancreasul insular. Aceasta conține mai multe tipuri de celule specializate în următoarele sinteze (401):

— celulele A (α): sintetizează și secretă glucagon (15—20%);
— celulele B (β): sintetizează și secretă insulină (60—80%);
— celulele D: sintetizează și secretă somatostatin (5—15%);
— celulele PP: secretă polipeptidul pancreatic (2%);
— celulele D_1: secretă VIP (2—5%);
— celulele S: secretă secretina;

— celulele G: secretă gastrina;
— celulele P: secretă bombesina;
— celulele EC: secretă peptide biogene active.

De importanță pentru tematica noastră sînt celule A, B și D. Relația dintre ele este reprezentată în figura II.2.24 (197, 198).

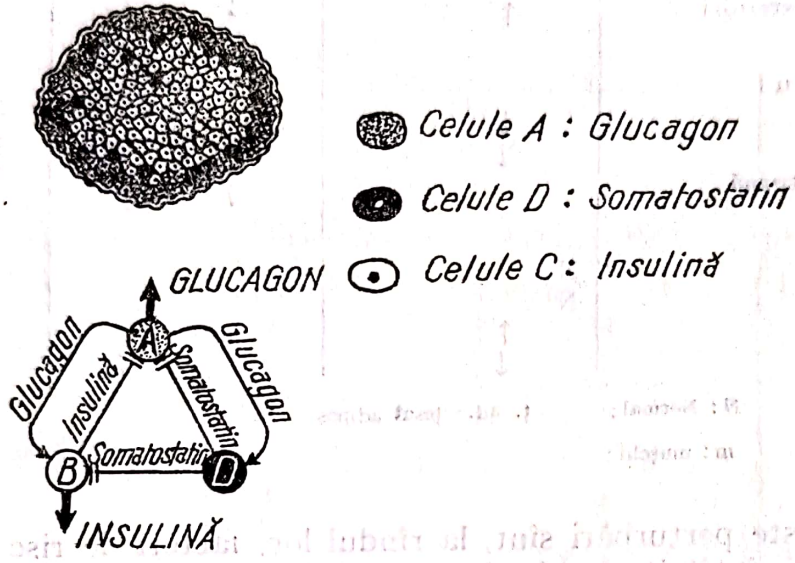


Fig. II.2.24. Schema structurii pancreasului insular (198).

Sinteza insulinei are loc în ribozomi, în următoarele etape principal (195, 200) (fig. II.2.25):

— sub influența genei proinsulinei aflate în ADN cromozomial din nucleu, ARN mesager împreună cu aminoacizi, ATP, GTP, Mg și unele enzime, formează preproinsulina, în ribozomii dispuși în rețeaua reticulului endoplasmatic rugos;

— preproinsulina (GM: 12 000) este scindată, în proinsulină (GM: 9 000), care sub forma unor microvezicule este transportată energodependent în aparatul Golgi;

— la acest nivel, sub influența proteazelor de conversie, proinsulina este convertită treptat astfel:

— proinsulina pierde arginina și lizina sub influența carboxipeptidazei și devine compusul intermediar I;

— acesta este scindat prin acțiunea unei enzime tripsin-„like" în peptidul C și diarginilinsulină;

— ultimul produs pierde arginina sub acțiunea carboxipeptidazei și devine insulină.

— Proinsulina și acești produși intermediari sînt conținuți în pregranule, care treptat se „maturizează" devenind granule ce conțin insulină și peptidul C.

— Granulele mature părăsesc aparatul Golgi fiind transportate energo-independent în sistemul tubulomembranar, de unde sînt secretate extra-celular.

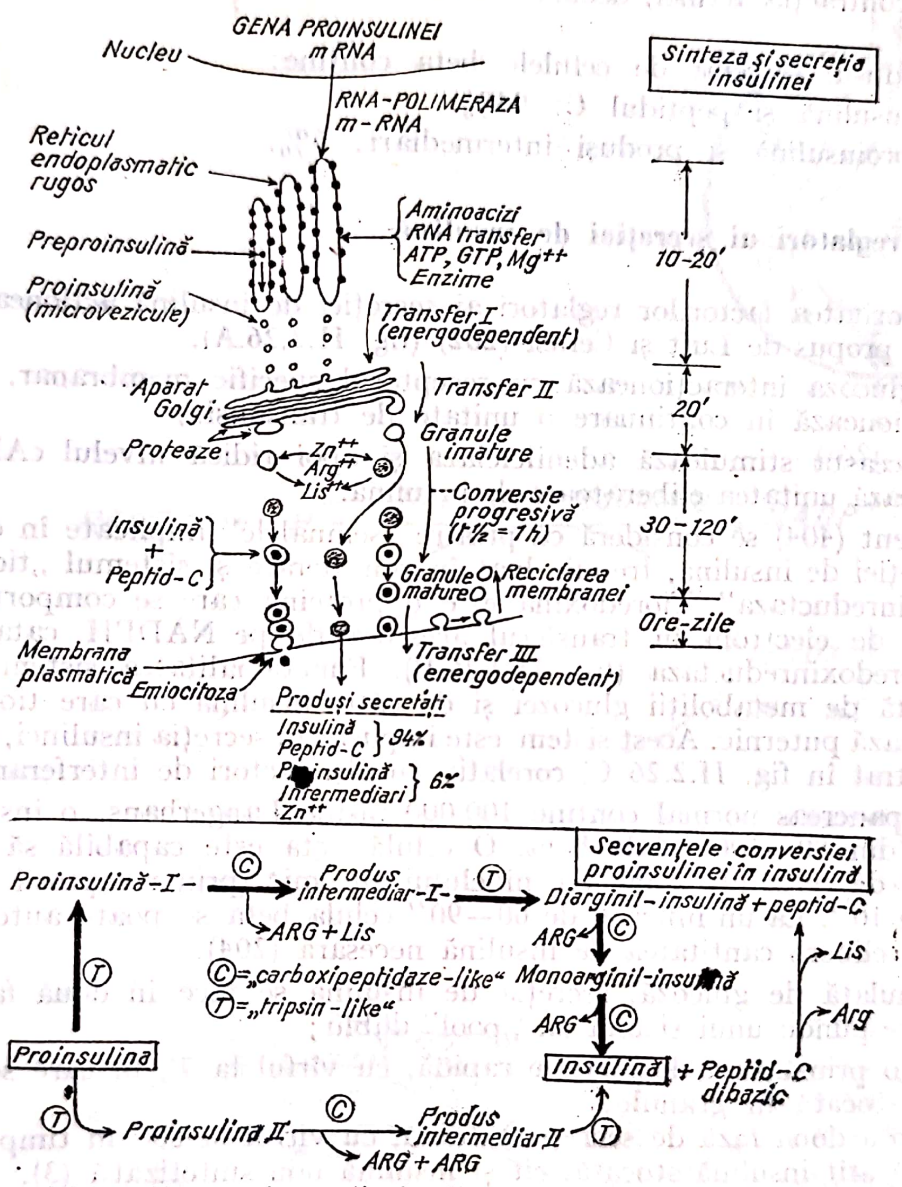


Fig. II.2.25. — Sinteza și secreția insulinei; conversia proinsulinei în insulină (195 — 200).

Secreția de insulină

Secreția de insulină se desfășoară după două modele:

— emiocitoza (sau exocitoza) ca substrat citologic, și

— intervenția proteinelor contractile, actina și tubulina. Secvențele sînt următoarele (199, 200):

● glucoza, prototipul substanței ce stimulează secreția insulinei, produce creșterea Ca^{++} citozolic; la aceasta contribuie și creșterea cAMP (produsă tot de glucoză);

● calciul produce contracția tubulinei și înglobarea granulelor mature în sistemul tubulomembranar;

— contracția actinei, declanșată tot de Ca^{++}, produce emiocitoză propriu-zisă.

Produsul secretat de celulele beta conține:

— insulină și peptidul C: 94%;

— proinsulină și produși intermediari: 6%.

Factori reglatori ai secreției de insulină

Majoritatea factorilor reglatori ai secreției de insulină acționează după modelul propus de Luft și Cerasi (202) (fig. II.2.26.A).

● glucoza interacționează cu receptorul specific membranar, fenomen care acționează în continuare o unitate de transmisie;

● aceasta stimulează adenilciclaza și apoi ridică nivelul cAMP, ceea ce activează unitatea eliberatoare de insulină.

Recent (404) se consideră că printre „semnalele" implicate în declanșarea secreției de insulină, trebuie luat în considerare și sistemul „tioredoxin/tioredoxinreductaza". Tioredoxina este o proteină care se comportă ca un acceptor de electroni în transferul acestora de pe NADPH, catalizatorul fiind tioredoxinreductaza (fig. II.2.26.B). Funcționalitatea sistemului este declanșată de metaboliții glucozei și de către insulină cu care tioredoxina reacționează puternic. Acest sistem este implicat în secreția insulinei, așa cum este ilustrat în fig. II.2.26 C, corelativ cu alți factori de interferare.

Un pancreas normal conține 100 000 insule Langerhans, o insulă fiind formată din 80—100 celule beta. O celulă beta este capabilă să măsoare diferențe de cel mult 2 mg ale nivelului glicemic (prin receptorii specifici) la fiecare 10". La un interval de 60—90" celula beta se poate autoorganiza pentru a elibera cantitatea de insulină necesară (204).

Stimulată de glucoză, secreția de insulină se face în două faze, ceea ce ar corespunde unui sistem cu „pool" dublu;

● o primă fază de secreție rapidă, cu vîrful la 7', în care se secretă insulina stocată în granule;

● o a doua fază de secreție tardivă, cu vîrful la 20', în timpul căreia se secretă atît insulină stocată, cît și insulină nou sintetizată (3).

Factorii reglatori (stimulanți sau inhibanți) ai secreției pot fi sistematizați astfel:

Factori nutriționali stimulanți

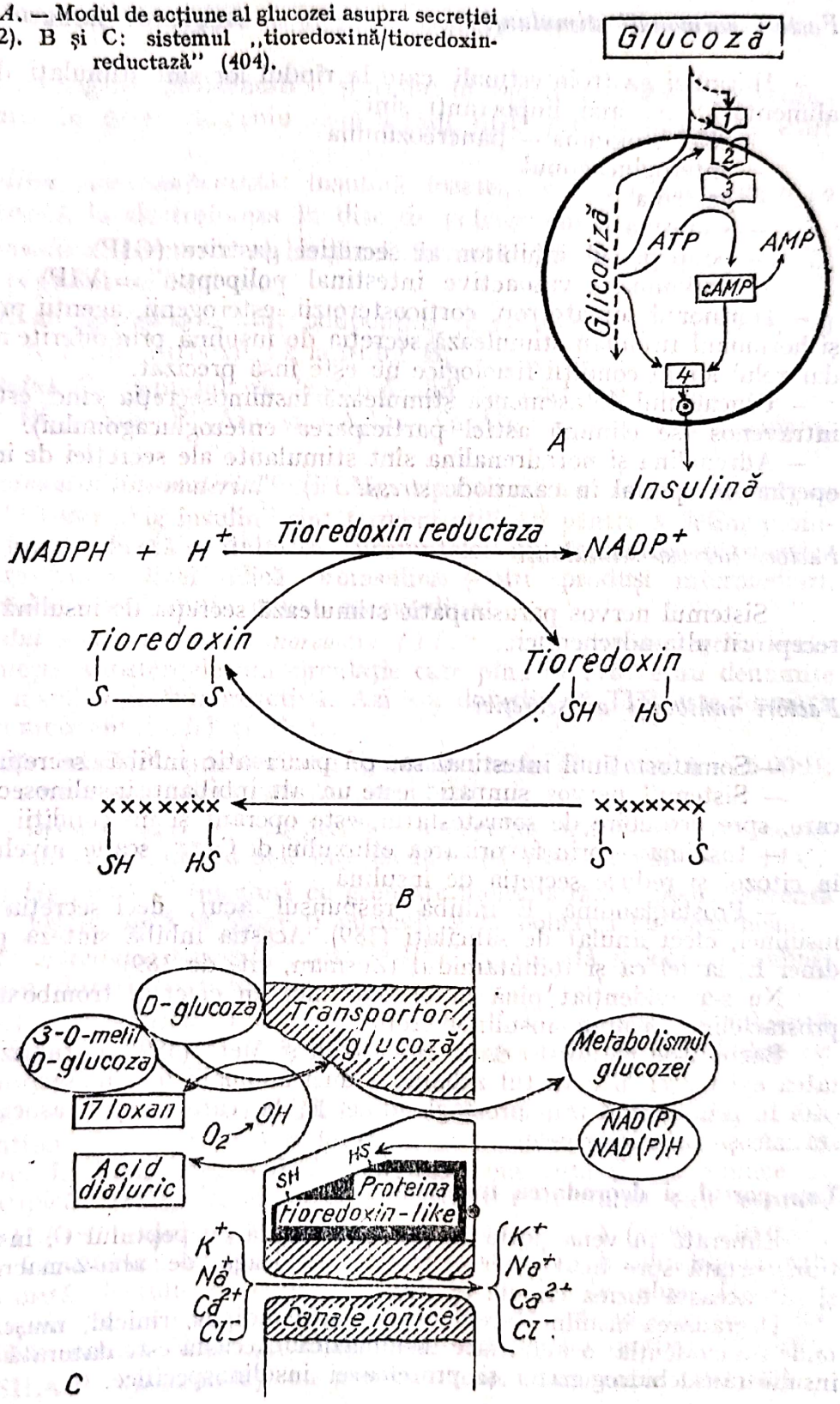
— Glucoza este cel mai important;

— Aminoacizii, dintre care se remarcă în primul rînd arginina, lizina, leucina, fenilalanina. Aceștia potențează acțiunea glucozei;

— Acizii grași și corpii cetonici cu un efect dubitat în condiții fiziologice;

Scanned with OKEN Scanner

Fig. II.2.26. A. — Modul de acțiune al glucozei asupra secreției insulinei (202). B și C: sistemul „tioredoxină/tioredoxin-reductază" (404).



Factori hormonali stimulanți

— Hormoni gastrointestinali, care la rîndul lor sînt stimulați de ingestia alimentară; cei mai importanți sînt:
— colecistokinina — pancreozimina
— enteroglucagonul
— gastrina
— secretina
— polipeptidul inhibitor al secreției gastrice (GIP)
— vilikinina („vasoactive intestinal polipeptid" = VIP)

— Hormonul somatotrop, corticosteroizii, esterogenii, agenții progestionali și hormonul tiroidian stimulează secreția de insulină prin diferite mecanisme, dar rolul lor în condiții fiziologice nu este însă precizat.

— Glucagonul de asemenea stimulează insulinosecreția cînd este injectat intravenos (se elimină astfel participarea enteroglucagonului).

— Adrenalina și noradrenalina sînt stimulante ale secreției de insulină, ele operînd în special în cazuri de *stress*.

Factori nervoși stimulanți

Sistemul nervos parasimpatic stimulează secreția de insulină, modelînd receptorii alfa-adrenergici.

Factori inhibanți ai secreției

— Somatostatinul intestinal sau cel pancreatic inhibă secreția insulinei
— Sistemul nervos simpatic este un alt inhibant insulinosecretor, dar care, spre deosebire de somatostatin, este operant și în condiții fiziologice
— Insulina — prin favorizarea efluxului de Ca^{++}, scade nivelul acestuia în citozol și reduce secreția de insulină
— Prostaglandina E inhibă răspunsul acut, deci secreția precoce a insulinei, efect anulat de salicilați (389). Aceștia inhibă sinteza prostaglandinei E, la fel ca și tolbutamidul (Zusman, cit. de 389).

Nu s-a evidențiat pînă în prezent nici un efect al tromboxanului sau prostaciclinei asupra insulinosecreției.

Bazîndu-se pe aceste date, Robertson și Metz (389) postulează posibilitatea existenței în diabetul zaharat a unei anomalii insulinosecretorii, explicată în primul rînd prin prostaglandine E, la care se pot asocia somatostatina și catecolaminele.

Transportul și degradarea insulinei

Eliberată în vena portă în proporție egală cu peptidul C, insulina este transportată spre ficat. Aici se pare că se leagă de alfa-2-macroglobuline și sub această formă circulă în sînge.

Degradarea insulinei are loc în țesutul adipos, rinichi, mușchi și ficat unde s-a evidențiat o activitate insulinazică. Aceasta este datorată glutation-insulintransdehidrogenazei și proteinazei insulinospecifice.

Scanned with OKEN Scanner

Forme de insulină circulantă

Pentru înțelegerea problematicii și avînd în vedere multitudinea termenilor utilizați în acest domeniu considerăm utilă prezentarea unui scurt glosar:

— *insulina monocomponentă*: insulină foarte purificată, care apare pe o singură bandă la electroforeza în disc de poliacrilamidă;

— *proinsulina*: precursor al insulinei, formată din lanțurile A și B, unite prin peptidul de legătură;

— *peptidul de legătură*: lanț polipeptidic care unește restul aminic al lanțului A cu restul carboxil al lanțului B;

— *peptidul C*: peptidul de legătură din care au fost îndepărtați doi aminoacizi: BC_1—Arg—BC_2Arg și CA_1Lis—Ca_2Arg (greutatea moleculară: 3 000).

— *„Proinsulin-like-material"* (PLM), „proinsulin-like-component" (PLC) sau „big insulin" sînt termeni utilizați pentru a defini proinsulina; de fapt, reflectă activitatea substanțelor imunoreactive plasmatice asemănătoare proinsulinei adică proinsulina + alți produși intermediari, care sînt biologic mai puțin activi ca insulina.

— *Totalul materialului imunoreactiv (TIR: „total immunoreactiv material")* definește substanțele din circulație care pînă în 1967 erau denumite IRI: adică insulina immunoreactivă. Azi s-a dovedit că TIR este formată din două componente: IRI și PLM.

— *„Little insulin"* (insulină cu greutate moleculară mică — 6 000): corespunde termenului consacrat de „insulină".

— *„Big insulin"* (insulină cu greutate moleculară mare — 9 000): corespunde proinsulinei și formelor sale intermediare (similar cu PML sau PLC).

— *„Big-big insulin"* (insulină cu greutate moleculară 100 000): prezentă în cantitate foarte mică la subiecți normali și la bolnavii cu insulinism.

— *ILA: activitatea biologică „insulin-like"* reprezintă valoarea insulinei obținută prin dozări biologice „in vitro".

— *SILA („supressible ILA")* este 10% din ILA care poate fi inhibată cu antiser față de insulina supresibilă. SILA concordă cu IRI și deci cu TIR.

— *NSILA („non-supressible ILA")* este restul din ILA care nu este inhibată cu antiser și nu are nici o legătură cu insulina produsă de celulele beta-insulare. În literatură, NSILA mai este cunoscută și sub numele de „insulină atipică" (207). În funcție de solubilitatea în etanol s-au separat:

- „NSILA-S" (solubilă) cu greutate moleculară mică (6 000—10 000); aceasta este formată din doi polipeptizi IGF-I și IGF-II („insulin-like growth factor") datorită efectului de creștere asupra culturilor de celule. IGF-I se pare că este identic cu somatomedina A, iar IGF-II este identic cu o altă somatomedină numită MSA („multiplication-stimulating activity") (302).
- „NSILA-P" (insolubilă), cu greutate moleculară mare (100 000).

Scanned with OKEN Scanner

Cuantificarea insulinei circulante (196, 200, 207)

● *TIR: insulina clasică* („little insulin", SILA), (IRI + PLM) (196):
— bazal: 20 μu/ml sau 0,048 p mol/ml;
— după 100 g glucoză administrată oral, la o oră, valorile devin de 3—5 ori mai mari și revin la normal după 180'.

● *Proinsulina: PLM* (196)
— bazal: 25% din TIR sau 0,009 p mol/ml;
— la 60' după 100 g glucoză: 0,052 p mol/ml.

● *Peptidul C* (196):
— bazal: 0,38 p mol/ml;
— la 60' după 100 g glucoză: 1,67 p mol/ml.

● *ILA* (200)
— valori bazale: tehnica pe diafragm: 30—150 μu/ml; tehnica pe țesut adipos: 50—500 μu/ml.

● *NSILA: valori bazale* (207)
— metode pe celule adipose: 371 μu/ml;
— metoda legăturilor proteice: 317 μu/ml;
— metoda radioimunologică (IGF-I): 148 μg/ml.

b. METABOLISMUL INSULINEI ÎN OBEZITATE

Modificarea majoră a metabolismului insulinei în obezitate este hiperinsulinismul bazal și reactiv. Principala cauză este hipersecreția de hormon, aceasta la rîndul său fiind produsă în contextul deosebit de complex al rezistenței insulinice.

Pentru facilitarea înțelegerii, vom defini întîi noțiunea de rezistență insulinică după care vom expune:
— modificarea insulelor Langerhans în obezitate;
— modificarea insulinei circulante;
— rolul factorilor reglatori ai secreției de insulină;
— consecințele hiperinsulinismului.

b.1. DEFINIREA TERMENILOR: REZISTENȚA, SENSIBILITATEA ȘI LINIA DE RĂSPUNS LA INSULINĂ

Rezistența la insulină este starea caracterizată printr-un răspuns biologic redus la doze normale de hormon (208). O definiție mai veche (209) caracteriza rezistența la insulină ca o stare în care pentru a obține un răspuns biologic normal sînt necesare cantități crescute de hormon.

După Olefsky (407), principalele cauze ale rezistenței la insulină sînt următoarele:
— *Anomalii secretorii beta-insulare* (factori prereceptori);
— secreția de insulină anormală (un caz în literatură);
— conversia incompletă a proinsulinei în insulină (hiperproinsulinemia);
— *Antagoniști circulanți ai insulinei* (factori prereceptor):
— creșterea nivelului hormonilor de contrareglare;
— anticorpi antiinsulinici;

— anticorpi antireceptori insulinici.
— *Anomalii ale ţesutului „ţintă"*:
— anomalii ale receptorilor insulinici (factori „receptor");
— anomalii postreceptor (factori postreceptor).

Teoretic, pot fi invocate în insulinorezistenţa din obezitate toate aceste anomalii — prereceptor, receptor şi postreceptor — dar în mod neîndoielnic modificările cele mai importante sînt cele legate de ţesuturile „ţintă" adipocitele, ţesutul muscular şi alte ţesuturi.

Mecanismele insulinorezistenţei pot fi evaluate prin stabilirea curbelor „doză insulinică — răspuns biologic funcţional" (fig. II.2.27).

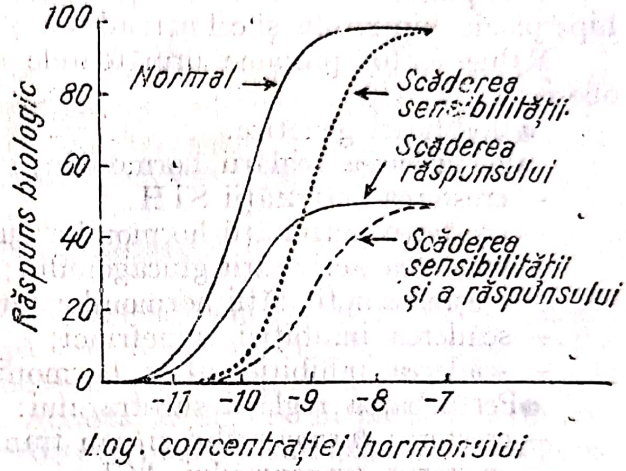


Fig. II.2.27. — Tipuri de insulinorezistenţă (după Kahn, 208).

În funcţie de tipul curbelor se evidenţiază trei mecanisme fundamentale (407):

— Anomalii pure ale receptorilor insulinici, care traduc o *scădere a sensibilităţii* la insulină; este vorba în cele mai multe cazuri de reducerea numărului receptorilor sau a afinităţii lor pentru hormon. În aceste cazuri, curba este deviată la dreapta, dar fără a afecta efectul maximal al insulinei.

— Anomalii pure ale factorilor postreceptor, eventualitate în care curba, fiind deviată la dreapta, concomitent cu diminuarea efectului maximal al insulinei, reflectă o *scădere a răspunsului la hormon*.

— Anomalii asociate, ale receptorilor insulinici şi ale factorilor postreceptor, situaţie în care sînt prezente concomitent atît *scăderea sensibilităţii cît şi a răspunsului insulinic*, curba fiind deviată la dreapta alături de reducerea efectului maximal al hormonului.

Atît în obezitate, cît şi în diabetul zaharat non-insulinodependent (tip II), obez sau non-obez, se constată o scădere a numărului receptorilor insulinici (modificarea factorilor „receptor") şi/ sau perturbarea căilor metabolice intracelulare „insulinosensibile" (modificarea factorilor postreceptor). În obezitatea cu hiperinsulinism moderat, insulinorezistenţa nu este severă şi se datoreşte scăderii numărului de receptori insulinici (scăderea sensibilităţii la insulină). Obezitatea însoţită de hiperinsulinism marcat este datorată unei insulinorezistenţe severe cauzată de combinarea factorilor receptor (scăderea numărului) cu cei postreceptor (deci scăderea sensibilităţii şi a răspunsului insulinic). Se consideră totuşi că în aceste situaţii predomină acţiunea factorilor postreceptor. Acelaşi fenomen este semnalat şi în cazurile de diabet zaharat non-insulinodependent tip II.

Factorii prereceptor sînt de fapt intracelulari, şi se cunosc foarte puţine date legate de modul lor de acţiune. Oricum ei scad sensibilitatea la acţiunea insulinei.

b.2. MODIFICAREA INSULELOR LANGERHANS ÎN OBEZITATE

Modificarea de volum a insulelor Langerhans a fost semnalată pentru prima dată de Ogilvie în 1933 (cit. de 3). De atunci, numeroase alte studii au demonstrat același fenomen atît în obezitatea experimentală la animale (212, 213), cît și în cea spontană la om (3, 210, 211).

Din punct de vedere histopatologic, modificările descrise sînt de tip: hiperplazic, hipertrofic și cel mai adesea atît hiperplazic cît și hipertrofic (210).

Mahler (210) propune următoarele cauze ale hiperplaziei insulare în obezitate:

- ●Modificări genetice.
- ●Perturbarea reglării hormonale;
  - — creșterea activității STH;
  - — creșterea activității hormonilor suprarenali;
  - — creșterea activității glucagonului;
  - — creșterea activității hormonilor intestinali;
  - — scăderea inhibiției epinefrinei;
  - — scăderea inhibiției altor hormoni.
- ●Perturbarea reglării substratului:
  - — creșterea *turnover*-ului și/ sau transportului glucozei;
  - — creșterea *turnover*-ului AGL;
  - — creșterea transportului și *turnover*-ului acizilor aminați.
- ●Perturbarea reglatorie a sistemului nervos central (hipotalamus?).

Acești factori nu acționează cu o intensitate egală și nici simultan. Gradarea influenței lor modelatoare asupra insulelor Langerhans depinde de vîrstă, alimentație globală (ingesta calorică), compoziția dietei, regimul de activitate fizică, volumul adipocitar și masa totală a țesutului adipos.

b.3. SECREȚIA INSULINEI ÎN OBEZITATE: HIPERINSULINISMUL BAZAL ȘI REACTIV

Prima relatare referitoare la existența hiperinsulinismului, pus în evidență prin metode radioimunologice, aparține din anul 1962 lui Rabinowitz și Zierler (214). De atunci, numeroase alte cercetări au demonstrat atît la animale, cît și în obezitatea umană spontană și experimentală, prezența hiperinsulinismului bazal și reactiv (3, 215 — 221).

În condiții bazale

Bagdade și colab. (222) confirmă cercetarea lui Rabinowitz și Zierler evidențiind IRI crescută în condiții bazale, anomalie corelată cu gradul obezității. Mai recent, Kitabchi (196) semnalează creșterea TIR la obezi în aceleași condiții.

Referitor la proinsulină, datele sînt contradictorii; Gordon și Roth (cit, de 3) nu evidențiază modificări în obezitate, în timp ce Kitabchi comunică valori crescute ale PLM, dar foarte moderat (196).

Deoarece metoda de dozare a peptidului C este de dată recentă, nu dispunem de date care să ateste modificarea sa în obezitate. Întrucît peptidul C

Scanned with OKEN Scanner

reflectă cel mai fidel activitatea pancreasului beta-insular, comportarea sa în obezitate ar fi de mare interes.

Nu sînt date nici asupra variației NSILA, deși avînd în vedere corelația cu somatomedinele și rolul acestora în reglarea ingestiei calorice, interesul ar fi deosebit.

În condiții de stimulare cu glucoză

— după administrarea orală de glucoză, valorile care marchează IRI și TIR sînt net crescute la obezi comparativ cu normoponderalii (214 — 222);

— variația proinsulinei (PLM) după administrarea glucozei (oral) sînt nesemnificative — deși se notează totuși o creștere (196).

Hiperinsulinismul după stimulare cu aminoacizi

Încă din 1971, Loridan (223) semnalează hiperinsulinismul obezilor, comparativ cu normoponderalii, după infuzii cu L-leucină. În 1969, Felig (224) demonstrează că, la obezi, concentrația argininei, leucinei, tirozinei, fenilalaninei și valinei este crescută. Aceasta ar explica în parte hiperinsulinismul obezilor din moment ce se cunoaște acțiunea insulinosecretantă a acestor aminoacizi.

Hiperinsulinismul obezilor este mai accentuat dacă se asociază efectul hiperaminoacidemiei cu cel al glucozei (3), producîndu-se o potențare reciprocă.

Bray (3) conchide că mici creșteri ale concentrațiilor glucozei, leucinei, și argininei sînt suficiente pentru a explica hiperinsulinismul bazal al obezilor cît și accentuarea sa postprandială.

În concluzie

Obezitatea este o boală caracterizată prin hiperinsulinism bazal și reactiv. Acest lucru a fost demonstrat prin stimularea cu glucoză, leucină, arginină și alți aminoacizi. Hiperinsulinismul este datorat creșterii IRI și/sau TIR, ceea ce înseamnă că este vorba de o veritabilă creștere a insulinosecreției beta-insulare. Afirmația este întărită și de faptul că nivelul seric al proinsulinei este normal.

b.4. METABOLISMUL INSULINEI ÎN OBEZITATE

În încercarea de a demonstra alte cauze ale hiperinsulinismului în obezitate (pe lîngă hipersecreție), s-au efectuat studii referitoare la degradarea și *turnover*-ul insulinei. Primul mecanism — scăderea degradării insulinei — nu s-a dovedit a fi operant în această boală (Welsch, în 1956, cit. de 3).

Datele referitoare la *turnover*-ul hormonului în obezitate sînt în parte contradictorii. Inițial, s-a demonstrat că *turnover*-ul insulinic nu este modificat (Welsch, cit. de 3). Ulterior, Genuth, în 1972 (225), demonstrează că obezii au un *clearence* insulinic crescut față de normoponderali. Aceasta ar contraveni faptelor, în sensul că nu explică hiperinsulinismul. Verificările au confirmat discrepanța anomaliilor, fenomen care azi se explică prin faptul că în obezitate

Scanned with OKEN Scanner

există o hipersecreție importantă de insulină; deși *turnover*-ul acesteia este crescut, nu reușește să facă față cantității crescute de hormon eliberat de celulele beta-insulare, apărînd hiperinsulinismul.

b.5. ROLUL FACTORILOR NERVOȘI ÎN SECREȚIA INSULINEI

Datele referitoare la rolul factorilor nervoși în hipersecreția de insulină în obezitate nu sînt concludente.

Fiser și Bray (226), în 1974, demonstrează că la obezi infuzia de epinefrină produce o moderată hiperglicemie, concomitent cu reducerea concentrației de insulină. Fentolamina nu modifică nivelul hormonului, ceea ce înseamnă că sistemul nervos simpatic nu este implicat în hiperinsulinismul obezului. Pe de altă parte, Schultz, în 1969, arată că infuzia de epinefrină și propranolol reduce insulinemia bazală la obezi (227).

Bray (3) consideră că în hiperinsulinismul obezului ar avea rol creșterea moderată a glicemiei, corelată cu creșterea tonusului vagal și eliberarea de acetilcolină.

b.6. ROLUL INGESTIEI CALORICE ÎN CONTROLUL INSULINOSECREȚIEI ÎN OBEZITATE

Ingestia calorică crescută are fără îndoială o anume corelație cu insulinosecreția. Creșterea în volum a adipocitului, ca o consecință a ingestiei calorice crescute, va produce hipersecreția de insulină, fără a fi însă unicul factor responsabil de aceasta. Manipulările dietetice hiper- sau hipocalorice la obezi sau normoponderali au demonstrat acest fapt (3).

b.7. ROLUL COMPOZIȚIEI DIETEI ÎN PRODUCEREA HIPERINSULINISMULUI LA OBEZI

Prin manipulări dietetice efectuate pe normoponderali și pe obezi, s-a demonstrat convingător că principiul alimentar cu cea mai mare acțiune insulinosecretantă este reprezentat de glucidele rafinate și suprarafinate (3, 229). Acest subiect a fost dezbătut și în vol. I al lucrării noastre.

b.8. INTEGRITATEA CELULELOR BETA-INSULARE ȘI HIPERINSULINISMUL OBEZILOR

Integritatea celulelor beta-insulare este un element decisiv în producerea hiperinsulinismului obezilor și deci a rezistenței insulinice (3). Dacă la șobolanii obezi (ob/ob) se distrug insulele Langerhans cu alloxan, rezistența la insulină dispare.

Nu se cunoaște cu exactitate dacă numai insulina endogenă este responsabilă de aceste efecte sau este vorba și de un alt factor adițional. Ar putea fi vorba în aceste cazuri de îndepărtarea efectului inhibitor al somatostatinului secretat de celulele D (fig. II. 2.24). Nu există dovezi în acest sens nici la animale și nici la om.

Scanned with OKEN Scanner

b.9. ROLUL ACTIVITĂȚII FIZICE REDUSE ÎN APARIȚIA HIPERINSULINISMULUI

Încă din 1972, Björntorp și colab. (229) au demonstrat la subiecți normoponderali bine antrenați fizic, participanți chiar și la celebra competiție de iarnă Vasaloppet, că nivelul insulinemiei (IRI) este foarte scăzut, deși toleranța la hidrați de carbon a fost perfectă.

Contrastînd cu aceasta, la bolnavii cu distrofie miotonică, cărora regimul de activitate fizică le era practic abolit datorită atrofiilor musculare marcate, nivelul insulinemiei a fost foarte crescut și toleranța la glucide redusă (231).

Aceiași autori (231) demonstrează la un grup de obezi sedentari un fenomen deosebit de interesant și cu semnificații majore. Acești bolnavi au fost supuși timp de opt săptămîni la un regim crescut de activitate fizică, fără modificarea ingestiei calorice. În mod surprinzător, nu s-a constatat o variație semnificativă a greutății corporale, nici a MTTA. Cu toate acestea nivelul insulinemiei a scăzut semnificativ comparativ cu valorile anterioare.

Efortul fizic „acut" practicat de obezi produce de asemenea o scădere a insulinemiei, în raport cu valoarea inițială (232).

Mecanismul intim prin care hipercinematoza ameliorează hiperinsulinismul obezilor chiar fără reducerea MTTA este deocamdată necunoscut. Mai mult ca sigur că prin hiperactivitatea musculară se crește sensibilitatea periferică la insulină.

Se pare că în obezitate ingestia glucidică și sedentarismul sînt factori hiperinsulinemianți de necontestat (110).

b.10. ROLUL HIPERTROFIEI ADIPOCITARE ÎN PRODUCEREA HIPERINSULINISMULUI

Relația dintre hiperinsulinism și hipertrofia adipocitară a fost expusă, conform concepției lui Björntorp în cap. II.2.6.c. Am avansat atunci că explicația majoră a apariției rezistenței la insulină în obezitatea hipertrofică implică modificarea ecuației:

$$\text{bioefect insulinic} = \text{funcție } K(H)\ (R)$$

cu alte cuvinte se perturbează numărul, afinitatea și, în ultimă instanță, funcționalitatea complexului „insulină-receptor specific adipocitar".

Deoarece anomaliile receptorilor insulinici în obezitate nu interesează numai adipocitul, ci și alte celule „țintă" vom detalia această problemă în totalitate. Neîndoielnic însă că ponderea referirilor o ocupă adipocitul.

b.11. MODIFICAREA RECEPTORILOR INSULINICI ÎN OBEZITATE

Modificări cantitative

Scăderea numărului receptorilor insulinici din membrana unor celule țintă în obezitate este una din anomaliile indubitabile din această boală (233).

Prima observație în acest sens aparține lui Kahn (241), care în 1973 a demonstrat reducerea numărului receptorilor insulinici în membrana plasmatică a hepatocitelor provenite de la șoareci cu obezitate genetică (ob/ob).

Ulterior se demonstrează aceeași anomalie în alte celule: adipocit (247), fibra musculară cardiacă (248), timocite (249), fibra musculară scheletică

Scanned with OKEN Scanner

(236). Toate fragmentele tisulare au fost recoltate de la șoareci obezi genetic (ob/ob).

Scăderea numărului receptorilor insulinici este relevată și la alte animale, cărora obezitatea le-a fost provocată pe alte căi. Astfel, la șoarecele cu obezitate hipotalamică se demonstrează anomalia în hepatocite (235). La șobolanul bătrîn cu obezitate spontană, reducerea receptorilor apare în adipocite (243), hepatocite (250) și mușchiul scheletic (236).

La om, se comunică o reducere a numărului receptorilor insulinici din monocitele și limfocitele circulante (234) și din adipocitele izolate (244).

Cercetările lui Amatruda (251) și Livingston (252) au arătat însă, pe adipocitele de șobolan obez și pe cele provenite de la oameni obezi, că numărul receptorilor insulinici este identic cu cel obținut de la animale sau subiecți normoponderali. Aparenta contradicție este explicată de Olefski (233) prin faptul că raportarea rezultatelor nu s-a făcut per unitatea de suprafață. Fenomenul trebuie raportat „per celulă" și mai ales „per suprafață celulară" (233). O altă cauză ar fi aceea că obezii aveau un tip de obezitate probabil hiperplazică. Or se știe că scăderea numărului receptorilor insulinici este anomalia caracteristică obezităților hipertrofice.

Cauzele scăderii numărului receptorilor insulinici în obezitate

Gavin (253) a fost primul care a arătat, pe culturi de limfocite umane, că o concentrație crescută de insulină în mediu produce scăderea marcată a numărului receptorilor insulinici limfocitari. Autorul transpune „in vivo" semnificația rezultatelor sale, afirmînd că în obezitate hiperinsulinemia produce reducerea receptorilor insulinici și deci afectează legarea acestora cu insulina. În felul acesta se conturează următoarea secvență:

hiperinsulinemie
↓
scăderea numărului receptorilor insulinici
↓
rezistență la insulină

Rezultatele lui Olefsky (244) confirmă această ipoteză. Mai recent, Kolyerman și colab. (238) studiază rolul jucat de dieta hipersucrată în modificarea receptorilor insulinici adipocitari (regiunea subcutanată abdominală). Astfel, la 5 zile după o ingestie alimentară hipersucrată se constată instalarea hiperinsulinismului și scăderea afinității receptorilor față de insulină. După două săptămîni, hiperinsulinismul se menține, dar de data aceasta scade numărul receptorilor adipocitari. Considerăm că datele sînt deosebit de convingătoare.

Dacă admitem această relație între gradul hiperinsulinismului și prioritatea sa cronologică față de modificarea receptorilor insulinici, este firesc să ne întrebăm: care este cauza primară a hiperinsulinismului și ce legătură există între acestea și rezistența la insulină din obezitate?

Olefsky (233) propune următoarele secvențe:

— leziunea inițială este reprezentată de mecanisme celulare încă neprecizate, care produc rezistența la insulină;

— această rezistență reprezintă un stimulent pentru celulele beta-insulare, care, ca un mecanism adaptativ, secretă mai multă insulină;

— se instalează deci hiperinsulinismul, care la rîndul său reduce numărul și afinitatea receptorilor insulinici.

— această modificare accentuează rezistența la insulină și, în consecință, hiperinsulinismul se amplifică și se perpetuează.

Cu alte cuvinte, insulina își reglează proprii săi receptori. Fenomenul este cunoscut sub numele de „down regulation" (253). În felul acesta, secvența propusă anterior se completează astfel:

leziune celulară (?) inițială
↓
rezistență la insulină
↓
hipersecreție de insulină
↓
hiperinsulinism
↓
reducerea numărului și afinității receptorilor insulinici
↓
rezistență la insulină
↓
hipersecreție de insulină
↓
hiperinsulinism

O serie de date confirmă viabilitatea unei astfel de ipoteze:

— Gavin (253) demonstrează că „down" — reglarea este atenuată de inhibiția proteică intracelulară cu ciclohexamidă.

— Kosmakos (254) evidențiază inhibiția „down"-reglării prin blocarea producției intracelulare de ATP.

Aceste rezultate permit concluzia preliminară că procesele reglatorii care mediază și modelează rezistența la insulină și hiperinsulinismul operează prin intermediul receptorilor insulinici, dar necesită concomitent și un metabolism intracelular intact. Se consideră că factorul reglator cel mai important atît cantitativ, cît și calitativ al receptorilor insulinici este insulina însăși, dar că este aproape sigură intervenția adițională a altor factori (233).

b.12. RELAȚIA DINTRE FACTORII „RECEPTOR" ȘI FACTORII POSTRECEPTOR ÎN INSULINOREZISTENȚĂ

Teoria receptorilor „de rezervă" („spare receptors"). Am arătat în cap. I că pentru exercitarea efectelor sale biologice insulina trebuie să se lege doar cu 10% din receptorii membranari specifici. S-a formulat teoria „receptorilor disponibili" sau „de rezervă" („spare receptors"), care consideră că o celulă „țintă" are mai mulți receptori insulinici decît are nevoie și că receptorii insulinici suplimentari sînt potențial funcționali. Numeroase experimente efectuate pe adipocitul uman confirmă aceasta (233).

Scanned with OKEN Scanner

Studiindu-se relația dintre răspunsul celular și doza de insulină, s-a demonstrat că aceasta este direct proporțională pînă în momentul în care insulina ocupă 10% din receptori, după care creșterea dozei de hormon nu mai afectează efectul biologic intracelular.

Prin prisma acestor date, efectul funcțional al reducerii numărului de receptori ar fi scăderea răspunsului la insulină numai la un nivel al insulinei care saturează un număr mai mic de receptori decît cel necesar pentru a obține un efect maxim adică un răspuns normal la doze maxime de insulină (233). În consecință, scăderea legării insulinei de receptori produce deviația la dreapta a curbei care ilustrează relația „doză—răspuns" insulinic. Deci.

— un nivel submaximal de insulină produce un efect biologic redus;

— un nivel maximal de insulină are un efect biologic normal.

În consecință, pentru a se obține efecte biologice normale în condițiile scăderii receptorilor insulinici (număr sau afinitate), este necesară o cantitate mai mare de insulină.

Datele experimentale confirmă afirmația.

— S-a demonstrat în cazul adipocitelor de volum crescut provenit de la șobolani obezi că relația doză—răspuns se exprimă printr-o curbă deviată la dreapta atunci cînd ea se referă la acțiunea insulinei asupra facilitării transportului transmembranar de glucoză (243).

— Tot pe adipocite mărite în volum s-a evidențiat că pentru a obține o rată maximă de oxidare a glucozei sînt necesare doze mai mari de insulină decît cele folosite pentru un efect similar dar pe adipocite mici (256).

S-au efectuat numeroase studii pe adipocitele hipertrofiate provenite de la șobolanii obezi, investigîndu-se nu numai relația „doză—răspuns" insulinic aplicată la transportul transmembranar de glucoză, dar și la alte bioefecte ale hormonului sau la relația insulinei cu nivelul funcțional al unor căi metabolice majore intradipocitare cum ar fi sinteza acizilor grași, șuntul pentozelor generatoare de NADPH. Rezultatele acestor studii permit o serie de concluzii (233).

Factorii „postreceptor". Datorită existenței receptorilor de rezervă, insulinorezistența din obezitate nu poate fi explicată doar prin scăderea numărului receptorilor insulinici. Atenția cercetătorilor s-a îndreptat deci spre factorii „receptor" adică anomalii ale unor linii metabolice intracelulare. Acestea ar fi: perturbarea oxidării glucozei datorită afectării șuntului pentozelor și scăderea încorporării glucozei în acizii grași. După unii autori aceasta ar fi leziunea biochimică „princeps" în adipocitele hipertrofiate ale șobolanului obez. Cauza ei nu se cunoaște.

Datorită scăderii funcționalității complexului „insulină—receptor" (reducerea numărului, afinității sau a cuplării hormon—receptor) curba „doză—răspuns" insulină este deviată la dreapta. Aceasta demonstrează afectarea și a primei etape de acțiune a insulinei, adică a transportului glucozei.

La om, anomaliile receptorilor insulinici au fost clar demonstrate (221). Curba relației „doză-răspuns" insulinic este și aici deviată la dreapta, ea reflectînd perfect afectarea bioefectelor insulinei în adipocitele hipertrofiate provenite de la obezi (221). Este vorba de: transportul glucozei, oxidarea ei, cît și de acțiunea antilipolitică a hormonului.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste rezultate sînt combătute de alţi autori, care afirmă că sistemul efector al insulinei în obezitate este normal din punct de vedere funcţional (221)

Pentru o mai bună înţelegere a acestor aspecte variate, unele chiar paradoxale, considerăm utilă reamintirea unor date legate de rolul reglator al insulinei la nivel celular (233).

Se consideră azi că efectul insulinei asupra metabolismului intracelular (respectiv intraadipocitar) al glucozei este rezultatul unui mecanism interpus între funcţionalitatea complexului „insulină-receptor" şi secvenţele enzimatice intracelulare. Fiecare etapă a metabolismului glucozei şi insulinei va determina rata funcţionalităţii secvenţei metabolice următoare. Aceasta ne va facilita înţelegerea unor aspecte aparent discordante. Aşa de exemplu, în stările de foame legarea insulinei este crescută (numărul receptorilor fiind crescut deoarece există hipoinsulinism). Cu toate acestea, oxidarea intraadipocitară a glucozei este scăzută (233) datorită unui defect situat între receptor şi secvenţele metabolice subsidiare.

Din datele prezentate pînă acum, majoritatea provenind de la animale şi mai puţine de la om, se poate afirma că:

— în adipocitele hipertrofiate provenite fie de la animalele obeze, fie de la om, anomalia principală şi mai ales iniţială nu este cea legată de receptorii insulinici, ci mai degrabă de perturbarea unor linii metabolice intraadipocitare; aceasta ar produce „rezistenţa insulinică" şi apoi secvenţele descrise.

— Rezistenţa la insulină este prezentă şi la nivelul celulelor musculare şi hepatice (115). Este posibil ca anomalia iniţială (defectul receptorilor?) să fie la acest nivel. Oricum în ficatul obezilor s-a demonstrat, printre altele, creşterea gluconeogenezei, ceea ce confirmă insensibilitatea acestui ţesut la acţiunea insulinei (115). Björntorp (115) conchide că în obezitate este prezentă o stare de insulinorezistenţă în toate ţesuturile insulinosensibile.

Aşa s-ar explica rolul sedentarismului în apariţia hiperinsulinismului, precum şi efectul de reducere al acestuia prin creşterea regimului de activitate fizică, fără afectarea MTTA (vezi lucrările lui Björntorp — 229 — 231).

Prezentăm în tabelul II.2.15 principalele modificări de la nivelul adipocitului hipertrofic şi muşchiului insulinorezistent din diferite tipuri de obezitate obţinute la animale (406).

Este vorba atît de „factorii receptori" cît mai ales de cei „postreceptor". O mare parte din ei au fost demonstraţi şi la om (407).

Creşterea rezistenţei la insulină şi obezitate este posibilă însă şi prin alte mecanisme: aşa de exemplu ar fi blocarea receptorilor insulinici cu colesterol provenit din lipoproteine (257, 258) sau cu diferite fracţiuni glicoproteice (257). Afirmaţiile sînt făcute în special pe baza unor analogii cu alte stări insulinorezistente (sarcina, utilizarea anticoncepţionalelor, stările infecţioase) (257).

b.13. INSULINOREZISTENŢA ŞI RECEPTORII INSULINICI ÎN CAZUL ASOCIAŢIEI OBEZITATE-DIABET ZAHARAT

S-a demonstrat recent că în diabetul zaharat obez non-cetogen intensitatea insulinorezistenţei este mult mai mare decît în cazul obezilor normoglicemici (239). Un fenomen similar a fost demonstrat chiar în diabetul zaharat

Tabelul II.2.15

Principalele anomalii din adipocitul şi muşchiul insulinorezistent, aparţinînd diferitelor tipuri de obezitate (după Crettaz şi Jeanrenaud, 406)

Parametrii metabolici	Variaţia lor
Adipocit hipertrofic	
1. Numărul receptorilor insulinici (per celulă, per suprafaţă celulară)	Scăzut
2. — Transportul glucozei (bazal)	Crescut sau normal
— Transportul glucozei stimulat de insulină	Scăderea sensibilităţii + răspuns normal
— Cuplarea între sistemul de transport al glucozei şi complexele „insulină-receptor"	Aparent normal
3. — Metabolismul bazal al glucozei	Scăzut
— Metabolismul glucozei stimulat de insulină	Scăderea sensibilităţii + scăderea răspunsului
4. — Anomalii intracelulare ale metabolismului glucozei în condiţii bazale	● oxidarea prin calea Embden-Meyerhof şi ciclul Krebs: normală ● Scăderea oxidării prin şuntul pentozelor ● scăderea sintezei lipidelor din glucoză cu o foarte marcată scădere a sintezei AG-TG dar cu creşterea glicerolului — TG
5. Căi intracelulare ale metabolismului glucozei, insulinosensibile	Scăderea sensibilităţii + scăderea răspunsului
6. Anomalii intracelulare ale metabolismului lipidic în condiţii bazale	● Scăderea activităţii acetil-CoA-carboxilazei ● Creşterea lipolizei ● Creşterea AGL intracelulari ● Creşterea capacităţii de esterificare a AG ● Creşterea activităţii LPL
Ţesut muscular striat	
1. Numărul receptorilor insulinici	Scăzut
2. Transport bazal de glucoză	Scăzut
— Transport de glucoză stimulat de insulină	Scăderea sensibilităţii + scăderea răspunsului
— Cuplarea între sistemul de transport al glucozei şi complexele „insulină-receptor"	Aparent normal
3. Sinteza „de novo" a glicogenului stimulată de insulină	Scăderea sensibilităţii + scăderea răspunsului
4. Glicoliza stimulată de insulină	Scăderea sensibilităţii + scăderea răspunsului
5. Utilizarea lipidică	Crescută
6. Nivelul bazal al citratului	Crescut
7. Nivelul bazal al G-6-P	Crescut
8. Conţinutul total de glicogen	Crescut

non-cetogen la normoponderali (233). În ambele situații, investigarea receptorilor insulinici s-a făcut pe monocitele circulante, la care s-a constatat:

— reducerea numărului receptorilor insulinici comparativ cu subiecții normali sau obezi normoglicemici;

— scăderea cuplării insulinei cu receptorii, anomalie prezentă mai pregnant la diabeticii obezi;

— tratamentul cu sulfonilureice aplicat diabeticilor non-cetogeni normoponderali a ameliorat legarea insulinei cu receptorii, deși se știe că acest medicament nu are nici o acțiune asupra receptorilor propriu-ziși (Feldman și Lebovitz, cit. de 80).

Cauzele modificării complexului „insulină-receptor" în diabetul zaharat non-cetogen obez sau normoponderal nu se cunosc. În ambele cazuri, existența hiperglicemiei bazale moderate și a hiperinsulinismului bazal, alături de demonstrarea relației inverse dintre hiperinsulinism și legarea insulinei de receptor, ne permit postularea că și aici — la fel ca în obezitate — insulina își reglează propriul său receptor (233). Olefsky (233) propune două variante de secvențe:

Scăderea receptorilor insulinici
↓
Rezistența insulinică
↓
Hiperinsulinism

În cea de a doua variantă se presupune existența — la fel ca în obezitate — a unor modificări celulare care produc insulinorezistența inițială. Secvențele sînt următoarele:

Rezistența insulinică independentă de receptori
↓
hiperinsulinemie
↓
scăderea numărului de receptori

Foarte recent, Olefsky (407) mixează cele două variante, afirmînd că în DZ non-insulinodependent, la fel ca în obezitate, există următoarele posibilități de insulinorezistență:

— la bolnavii cu insulinorezistență moderată, aceasta este datorată scăderii numărului de receptori (deci scăderea sensibilității la hormon);

— în cazul insulinorezistenței severe, mecanismul este mixt: reducerea numărului de receptori, la care se adaugă anomalii postreceptor, aceasta fiind de fapt predominante (rezultă: scăderea sensibilității + scăderea răspunsului la insulină).

Factorii celulari responsabili de producerea insulinorezistenței inițiale și independente de receptori nu se cunosc (233).

Menționăm totuși că în urma terapiei cu sulfonilureice diabeticii devin normoglicemici, moment în care crește numărul receptorilor insulinici și se ameliorează funcționalitatea complexului „insulină—receptor" (233).

În același sens, este interesantă observația conform căreia legarea insulinei de receptorii specifici este net ameliorată în urma scăderii ponderale a diabeticilor obezi prin regim hipocaloric.

Rezistența la insulină a fost demonstrată chiar și în diabetul zaharat chimic normoponderal (392, 393). Anomalia este prezentă mult mai constant decît hiperglicemia. Faptul că hiperinsulinismul și hiperglicemia coexistă la același bolnav este în concepția autorilor o dovadă a faptului că hipersecreția de insulină este un fenomen compensator de adaptare la rezistența periferică la acțiunea hormonului. Fenomenul nu trebuie privit izolat, ci corelat cu hipertrigliceridemia și ateroscleroza precoce, întîlnită mult mai frecvent la bolnavii cu diabet zaharat chimic hiperinsulinic decît la bolnavii sau subiecții non-diabetici.

b.14. HIPERINSULINISMUL ȘI CREȘTEREA FLUXULUI SANGUIN PORTAL ÎN OBEZITATE

Recent, s-a demonstrat că prin creșterea fluxului sanguin în sistemul portal — anomalie prezentă constant în obezitate — se perturbă *feed-back*-ul reglator al degradării hepatice și secreției pancreatice de insulină, avînd ca rezultat hiperinsulinismul arterial (258).

Pentru înțelegerea fenomenelor sînt necesare cîteva precizări (258). Ficatul este organul dotat cu o mare capacitate de degradare a insulinei. Această funcție este exercitată în cadrul unor *feed-back*-uri. Astfel, scăderea concentrației insulinei în ficat scade degradarea sa printr-un *feed-back* negativ, care reglează *clearence*-ul hepatic al hormonului.

Pe de altă parte, în obezitate s-a demonstrat creșterea fluxului sanguin în ficat (259), în țesutul adipos (260) și în țesutul adipos mezenteric (261). Aceste tulburări explică diluția sîngelui portal în insulină. În felul acesta, concentrația insulinei din ficat este redusă, ceea ce antrenează scăderea *clearence*-ului ei la acest nivel.

Asistăm deci la un dublu fenomen:

— pe de o parte, scade *clearence*-ul hepatic al insulinei și deci se reduce degradarea ei,

— pe de altă parte, secreția beta-insulară de insulină este normală sau mai frecvent crescută. Ambele mecanisme explică în suficientă măsură cel puțin o componentă a hiperinsulinismului obezilor.

S-a elaborat și un model matematic prin care se cuantifică participarea acestor mecanisme la geneza hiperinsulinismului în obezitate (258).

b.15. NORMO- ȘI HIPERINSULINISMUL ÎN OBEZITATE

Dacă la majoritatea obezilor există hiperinsulinism bazal și reactiv cel puțin episodic — în faza dinamică de constituire a obezității hipertrofice sau mixte (hiperplazice și hipertrofice) — este tot atît de adevărat că sînt obezi la care parametrii de cuantificare a insulinei (IRI, TIR) sînt normali în ambele condiții descrise. De regulă, acest fenomen se întîlnește în faza statică, de obezitate hipertrofică sau mixtă constituită sau în cazul obezităților hiperplastice.

Circumstanțele în care un obez devine hipoinsulinemic echivalează de fapt cu diabetul zaharat. Am văzut însă că formele non-cetogene de diabet zaharat normoponderal dar mai ales obez evoluează o perioadă de timp cu

Scanned with OKEN Scanner

hiperinsulinism. S-a postulat și modalitatea prin care un obez hiperinsulinemic devine un obez diabetic hiperinsulinemic și apoi hipoinsulinemic. Totuși, dacă eventualitatea în care un obez diabetic este hiperinsulinemic datorită rezistenței insulinice este frecventă, obezul diabetic hipoinsulinemic este mai rar întîlnit. Aceasta se explică printr-un fenomen rezultat din observația clinică curentă: instalarea diabetului hipoinsulinemic (cu glicozurie și hiperglicemie bazală constantă) se însoțește de scăderea ponderală. Constatarea că 80% din actualii diabetici sînt sau au fost obezi face parte din constantele statistice ale diabetologiei care au rezistat tuturor cercetărilor epidemiologice.

Plecînd de la starea de obezitate cu hiperinsulinism, produsă în special de creșterea ingestiei calorice prin dietă hipersucrată, Björntrop (167) descrie în continuare următoarele secvențe:

Dietă hipersucrată
(normo- sau hipercalorică)
↓
Obezitate hipertrofică
cu hiperinsulinism
↓
Scădere relativă a toleranței la glucide datorită unei deficiențe relative de insulină
↓
Deficit absolut de insulină
Diabet zaharat clinic manifest

Rapiditatea cu care se desfășoară ultimele două secvențe depinde printre altele de:

— factorul genetic diabetogen, manifestat la rîndul său pe variate linii;
— prezența simultană a altor factori diabetogeni: virali, imunologici, nervoși etc.

b.16. CONSECINȚELE HIPERINSULINISMULUI

Efectele hiperinsulinismului au fost studiate intensiv atît la animale, cît și la om. Mai mult, cercetările nu au vizat doar obezitatea ci și aterogeneza, așa cum se va constata și în cap. III.

Vom expune mai întîi consecințele hiperinsulinismului, descrise în urma experimentelor pe animale (de regulă șobolani și șoareci). O foarte recentă și reușită sinteză în acest sens a fost comunicată de Jeanrenaud (220), care sistematizează efectele hiperinsulinismului în precoce și tardive.

Efecte precoce (fig. II.2.28)

În etapa inițială, precoce, a obezității la animale, s-au dovedit modificări metabolice importante în două organe: ficatul și țesutul adipos.

În ficatul animalelor obeze, apar următoarele modificări importante (220):

— creșterea trigliceridsintezei din diferiți precursori;
— scăderea oxidării acizilor grași și a cetogenezei;
— creșterea sintezei și secreției de VLDL;

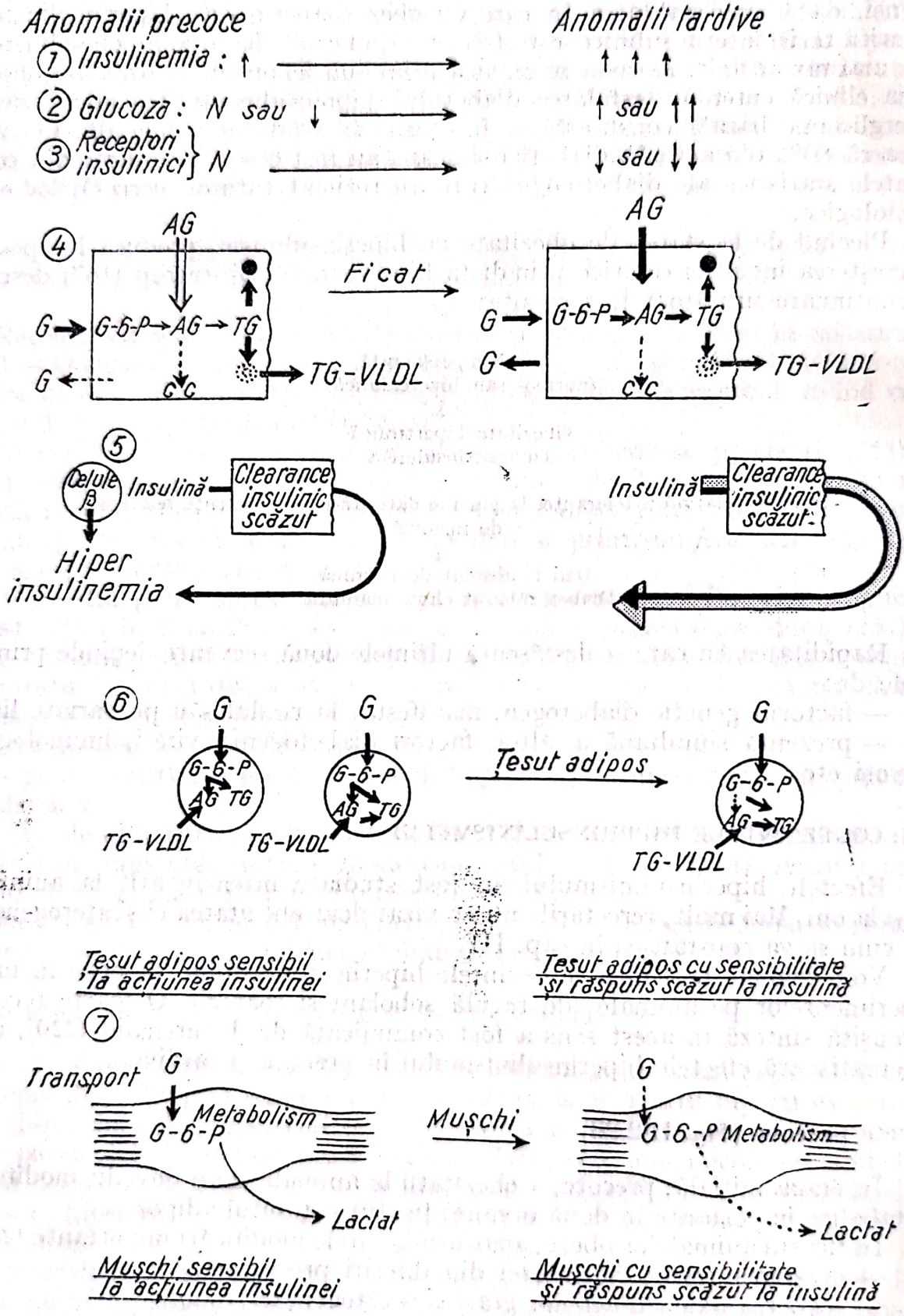


Fig.II.2.28. — Relația dintre insulină și obezitate (220).

— acumularea de „picături" trigliceridice;

— *clearence*-ul insulinic în ficat este mult mai redus, ceea ce accentuează hiperinsulinismul, anomalie la care concură și hipersecreția beta-insulară de hormon.

În țesutul adipos se descrie:

— creșterea trigliceridsintezei din precursori glucidici și lipidici;

— creșterea activității LPL adipocitare, ceea ce accentuează pătrunderea acizilor grași în adipocit;

— accentuarea transportului transmembranar de glucoză și facilitarea utilizării ei;

— creșterea depozitelor trigliceridice, ceea ce transformă treptat adipocitul de volum redus într-unul de volum mare.

Efecte mai tardive (fig. II.2.28)

Aceste efecte apar la cîteva săptămîni de la instalarea obezității în cadrul stării de insulinorezistență.

În ficat, persistă anomaliile descrise, care se accentuează treptat, în special depozitarea trigliceridelor, apărînd, deci, steatoza hepatică.

Clearence-ul hepatic al insulinei rămîne în continuare scăzut, mărind hiperinsulinismul, la care contribuie de fapt și insulinorezistența.

În țesutul adipos, tulburările sînt mult mai complexe (220, 262):

— lipogeneza rămîne la un nivel ridicat, dar răspunsul pe această linie metabolică la stimulul insulinic este mic sau abolit, datorită insulinorezistenței (componenta intracelulară, care a fost amintită);

— rata creșterii în volum a adipocitului diminuează;

— restul modificărilor, care vizează oxidarea glucozei, transportul ei transmembranar, șuntul pentozelor au fost amintite.

În țesutul muscular, se evidențiază de asemenea o stare de insulinorezistență, care contribuie alături de insulinorezistența adipocitară la apariția hiperglicemiei; aceasta, în continuare, va favoriza accentuarea și perpetuarea hiperinsulinismului. În intimitate, insulinorezistența musculară la șobolanii obezi (ob/ob) se caracterizează prin (220):

— scăderea legării insulinei, datorită reducerii numărului de receptori per mg mușchi;

— aceasta produce scăderea sensibilității la insulină, cu deviația la dreapta a curbei „doză-răspuns" insulinic;

— scăderea efectului maximal al insulinei, deci scăderea răspunsului la hormon, care nu poate fi explicată doar prin anomalia receptorilor, adăugîndu-se și

— defectul cuplării între complexul „insulină-receptor" și căile metabolice intracelulare insulinosensibile;

— apariția intracelulară a unor factori (?) care inhibă utilizarea glucozei.

Am insistat asupra acestor aspecte de insulinorezistență musculară deoarece, așa cum am anticipat, în obezitate fenomenul este prezent nu numai în adipocit, ci și în alte organe și celule „țintă".

Scanned with OKEN Scanner

Consecințele hiperinsulinismului în obezitatea umană

●Modificări metabolice în ficat.

Hiperinsulinismul produce profunde modificări metabolice în ficat în special în sfera lipidică și glucidică.

Redăm, în această ordine de idei, rezultatele cercetărilor lui Kral (263):

— Conținutul în lipide din fragmentele de ficat provenite de la obezi masivi prelevate cu ocazia intervențiilor chirurgicale pentru *by-pass* relevă o creștere importantă a trigliceridelor (65 ± 16 mmoli/kg), comparativ cu subiecții normoponderali (21 ± 0,6 mmoli/kg). Conținutul în fosfolipide și proteine nu este afectat.

— La toți obezii, tipul celular descris a fost mixt: hipercelularitate cu hipertrofie, evidențiindu-se hiperinsulinism bazal și stimulat după administrarea de glucoză (oral) și o hiper AGL-emie importantă.

— Rata de încorporare în trigliceride a glicerolului a fost mai crescută la obezi (280 ± 16 μmoli/h/kg) comparativ cu martorii (209 ± 15μmoli/h/kg). Ceilalți precursori utilizați, fructoza și leucina, au o rată normală de încorporare în trigliceride.

— Se constată o corelație perfectă între hiperinsulinism, conținutul în trigliceride, colesterol și încorporarea glicerolului în trigliceride.

— Datele referitoare la metabolismul glucidic în ficatul obezilor hiperinsulinemici provin din lucrările lui Felig și colab. (260). Autorii au studiat concentrația arterială și intervenția splanchnică — în special hepatică — asupra glucozei, lactatului piruvatului, glicerolului, AGL și a unor aminoacizi. Investigația a fost efectuată în condiții bazale (hiperinsulinism bazal) și după infuzie de glucoză (hiperinsulinism stimulat). În condiții bazale, producția de glucoză splanchnică nu diferă semnificativ la obezi față de normoponderali. Captarea splanhnică de lactat, glicerol, alanină, AGL, a fost cu 50—160% mai mare la obezi. După administrarea de glucoză, concentrația insulinei arteriale la normoponderali crește cu 50%, fiind însoțită de o reducere cu 75% a producției splanchnice de glucoză. La obezi, hiperinsulinismul reactiv a fost similar dar reducerea „output"-ului splanchnic de glucoză a fost doar de 40%. Se conchide că utilizarea glucozei și a unor precursori glucidici (necesară gluconeogenezei) în ficat, în condițiile hiperinsulinismului din obezitate, este redusă. Rezultă deci că la acest nivel are loc o stare de insulinorezistență, adițională celei existente în țesutul adipos (260).

● Modificările metabolice din țesutul adipos în condiții de hiperinsulinism au fost expuse.

B. GLUCAGONUL ȘI OBEZITATEA

Secreția, nivelul plasmatic și acțiunea glucagonului în obezitate constituie obiectul unor controverse încă nerezolvate. Considerat ca un hormon al „necesităților energetice" (detalii în vol. I), interesul manifestat pentru el într-o boală ca obezitatea ne apare ca perfect justificat.

Prima observație referitoare la comportarea glucogonului în obezitate aparține lui Wise și colab. (267), care nu constată nici o modificare semnifi-

Scanned with OKEN Scanner

cativă a glucagonemiei bazale. După stimularea cu alanină, concentrația, deși crește, atinge valori mai mici decît la normoponderali.

Kalkhoff și colab. (265) demonstrează o creștere semnificativă a glucagonemiei la obezi — comparativ cu normoponderalii — după stimularea cu arginină. Totuși, utilizînd aceeași metodă de investigație, Schade (264) nu confirmă rezultatele lui Kalkhoff.

La șobolanii obezi (ob/ob), Dubuc (268) evidențiază o hiperglucagonemie bazală în comparație cu șobolanii normoponderali.

Variabilitatea rezultatelor se explică prin condițiile de studiu și tipul dietei care a precedat investigația. Acest ultim aspect este deosebit de important, avînd în vedere corelația și raportul dintre insulină și glucagon. În acest sens, sînt interesante constatările lui Schade și colab. (266), care constată scăderea răspunsului tisular la glucagon în obezitate, fenomen pe care autorii îl explică tocmai prin prezența simultană a hiperinsulinismului.

Se pare că eventualele anomalii de secreție sau acțiunea glucagonului nu joacă un rol deosebit în perturbările metabolice din această boală.

C. HORMONII SUPRARENALIENI ÎN OBEZITATE

În tabelul II.2.16 sînt redate datele referitoare la funcția glandei suprarenale în obezitatea simplă, comparativ cu normoponderalii, sindromul Cushing și obezitatea cushingoidă. Datele (adesea contradictorii) adaptate de Bray (3) după Vingerhoeds și, corelativ cu alte date din literatură referitoare la obezitatea simplă (3,269 — 273), pot fi rezumate astfel:

— nivelul plasmatic al cortizolului nu este modificat în obezitate nici în condiții bazale și nici ca ritm diurn (3, 269, 270);

— răspunsul cortizolului plasmatic la ACTH și metyrapon este normal (269);

— rata producției de cortizol este frecvent crescută (271);

— eliminarea urinară a cortizolului liber este normală; eliminarea 17-hidroxicorticosteroizilor și steroizilor cetogeni este crescută (269);

— eliminarea scăzută a dehidroepiandrosteronului, steroid dovedit a fi un inhibitor al lipogenezei prin depresia glucozo-6-fosfatdehidrogenazei (enzimă cheie a șuntului pentozic care produce NADPH necesar sintezei de AG);

Tabelul II.2.16

Explorarea funcției corticosuprarenale în obezitate (3)

Teste	Obezitate simplă	Subiecți normoponderali
Cortizolemia (μg/dl): ora 8	16,1±1,7	9,4—25,3
ora 16,30	12,2±2,6	4,5—13,8
Rata producției cortizolului (mg/m²/zi)	11,9±1,8	4,8—14,2
17-Hidroxicorticoizi urinari (mg/m²/zi)	7,6±0,9	7,3—13
17-Cetosteroizi urinari (mg/m²/zi)	5,9±0,8	7 —11,8

prin scăderea factorului inhibitor se exacerbează activitatea enzimei, acțiune demonstrată la șobolan (273);

— nivelul bazal și stimulat al ACTH este crescut la majoritatea obezilor, (295), explicînd creșterea producției de cortizol din această boală.

D. HORMONUL SOMATOTROP ÎN OBEZITATE

Studiile referitoare la comportamentul STH în obezitatea umană sau experimentală relevă aproape în unanimitate:

— scăderea concentrației STH în condiții bazale (274);

— un răspuns scăzut după stimularea cu arginină (273);

— lipsa creșterii STH în timpul somnului, după exercițiul fizic (276) sau după administrarea de L-DOPA (278).

Observațiile riguroase efectuate în cadrul obezității experimentale umane au demonstrat clar că modificarea STH este secundară creșterii ponderale, ea apărînd corelativ cu aceasta și ameliorîndu-se după reducerea ponderală (279).

Avînd în vedere efectul lipolitic al hormonului, cert demonstrat la animale dar dubitat la om în condiții fiziologice, scăderea nivelului său plasmatic în obezitate ar putea fi implicată în perpetuarea obezității (3).

E. HORMONII TIROIDIENI ÎN OBEZITATE

Comportamentul hormonilor tiroidieni în obezitate a suscitat un interes deosebit, pe de o parte datorită eventualului lor rol în patogeneza bolii și, pe de altă parte, prin implicațiile terapeutice verificate.

Studiindu-se nivelul plasmatic al proteinelor legate de iod (PBI) la obezi, Scriba (280) găsește valori scăzute, în timp ce Glennon (281) nu menționează diferențe față de normali.

Bray (3) demonstrează o corelație statistic semnificativă între triiodotironină și greutatea corporală la obezi, în timp ce în cazul tiroxinei fenomenul nu este confirmat. Se consideră deci că în obezitate ar fi o rezistență celulară la acțiunea triiodotironinei (3).

Referitor la cinetica hormonilor tiroidieni, Premachandra (282) stabilește că la obezi există o anomalie de transport a tiroxinei care este legată predominant de alfa- și beta-globuline și nu de alfa-globuline cum ar fi normal. Se semnalează și perturbarea *clearence*-ului hormonilor tiroidieni, în sensul reducerii ratei de distribuție (283) și scăderii spațiului tirozinic (284).

Catabolismul tiroxinei și *turnover*-ul tiroxinei sînt crescute în obezitate, după datele lui Hung (285), dar asupra acestui aspect sînt controverse. Aceeași concluzie se poate desprinde și din investigarea *turnover*-ului triiodotiroxinei (286).

Studiul factorilor tireotropi nu arată modificări semnificative în obezitate (297, 299).

Reducerea activității hormonilor tiroidieni ar putea explica, în parte, scăderea activității glicerolfosfatoxidazei din adipocitele provenite de la obezi. (3). Tratamentul cu tiroxină restabilește nivelul funcțional al enzimei.

Scanned with OKEN Scanner

Un fenomen a cărui explicație încă nu este satisfăcătoare este creșterea răspunsului de STH la stimularea cu arginină la obezi tratați 14 — 21 zile cu triiodotironină (274).

Unii autori consideră că există un hipotiroidism în obezitate, justificîndu-se astfel terapia cu hormoni tiroidieni (300).

F. HORMONII SEXUALI ÎN OBEZITATE

Principala perturbare legată de hormonii sexuali în obezitate este cea semnalată la fetele obeze la care debutul ciclului menstrual este mai precoce decît la normoponderale (288, 289).

La obezele adulte, se constată mai frecvent hipomenoree (3), prezentînd în prima parte a ciclului o creștere a FSH mai mare decît la normoponderale; în a doua parte a ciclului, se constată scăderea nivelului de progesteron (290).

Mecanismul acestor perturbări nu se cunoaște, dar ele sînt reversibile după normalizarea greutății corporale (3).

G. ALTE TULBURĂRI HORMONALE ÎN OBEZITATE

a. SECREȚIA DE PROLACTINĂ

Copinschi (296) constată la obezi hipersecreție de prolactină — comparativ cu normoponderalii. Fenomenul este demonstrat prin stimularea hipofizei cu ajutorul hipoglicemiei. Explicația anomaliei se face corelativ cu variația în sens invers a STH, a cărui concentrație s-a arătat că scade. În felul acesta, este menținută rata lipogenezei, deoarece Bern și Nicoll (cit. de 296) au demonstrat efectul lipogenetic al prolactinei.

Recent, s-au comunicat rezultate referitoare la comportamentul prolactinei la obezi în timpul hipoglicemiei induse (prin administrarea de insulină i. v.), care nu corespund cu cele descrise anterior. Astfel, Kopelman (395) afirmă că obezii pot fi diferențiați în:

—bolnavi cu răspuns prolactinic crescut, la care obezitatea a debutat în perioada adultă, și

— obezitatea juvenilă, cu debut precoce în primii ani, la care nu există hipersecreție de prolactină în timpul glicemiei induse.

b. SOMATOMEDINELE ȘI OBEZITATEA

Giordano și colab. (298) au constatat în obezitate creșterea concentrației plasmatice a somatomedinei (global, nefracționat).

c. SCĂDEREA POLIPEPTIDULUI PANCREATIC

Recent, s-a demonstrat la obezi scăderea concentrației polipeptidului pancreatic atît în condiții bazale, cît și postprandial (402). Deoarece s-a postulat anterior că acest hormon, secretat de celulele PP din pancreasul insular, are rol în producerea sațietății, este posibil ca anomalia descrisă în obezitate să fie în parte responsabilă de hiperfagia acestor bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

H. TOLERANȚA LA GLUCIDE ÎN OBEZITATE

a. GENERALITĂȚI

Modificările toleranței la glucide în obezitate se referă la două aspecte majore:

— scăderea toleranței datorată hipoinsulinismului (diabetul zaharat) și
— modificarea toleranței în cadrul hiperinsulinismului.

O toleranță normală la glucide se întîlnește mai rar.

Aspectele clasice legate de relația obezitate-diabet au fost analizate în numeroase lucrări. Deoarece acest aspect foarte important al patologiei metabolice a fost recent sistematizat, redăm pe scurt datele noi legate de nosologia diabetului zaharat în cap. II.4.10.

În concluzie

Diabetul zaharat, ca entitate clasică, este propus a fi defalcat în două entități: diabetul zaharat propriu-zis și scăderea toleranței la glucoză (STG) (396). Aceasta din urmă va înlocui vechile denumiri de diabet zaharat chimic și latent sau diabet zaharat precoce. Se optează pentru schimbarea nomenclaturii considerîndu-se că etichetarea unui bolnav ca diabetic este periculoasă sub raport social și psihologic, cînd în realitate se poate spune „scăderea toleranței la glucoză" (294). Se consideră (294) că STG este mai mult un diagnostic descriptiv, care are mai degrabă semnificația unui risc din punct de vedere cardiovascular decît din punctul de vedere al diabetului zaharat.

b. MECANISME DIABETOGENE ÎN OBEZITATE

b.1. ANALIZA FACTORILOR DIABETOGENI

Din analiza capitolelor anterioare, ne apare, credem destul de clară, posibilitatea existenței și acțiunii factorilor diabetogeni în obezitate. Sistematizarea lor este următoarea:

Factorul genetic

Nu este exclusă posibilitatea unei ereditări comune transmisă (?) printr-un genom (genoame) în cadrul căruia este cuprinsă gena (genele) diabetogene, obezogene și hiperlipoproteinemiante. Deoarece nu se cunoaște încă „marker"-ul genetic al diabetului zaharat este imposibilă orice precizare patogenetică în acest sens. Încă din 1967, Lufi (202) a elaborat celebra întrebare „What is inherited — what is added*"? în patogeneza diabetului zaharat. Pînă acum s-au acumulat suficiente dovezi care atestă alterarea funcțională a celulelor beta-insulare în această boală, anomalie determinată atît „genetic", cît și „cîștigat". Fajans și colab. (303) sistematizează astfel factorii genetici care produc anomalii funcționale beta-insulare:

În diabetul zaharat de tip juvenil insulinodependent (tipul I) pot fi operante:

● creșterea susceptibilității celulelor beta la orice agresiune datorată unui defect imun genetic — legat probabil de sistemul HLA;

* „Ce este moștenit — ce s-a adiționat?"

● scăderea ratei de replicare a celulelor beta (senescență precoce).

În diabetul zaharat de tip adult (matur) insulinodependent (tipul II), intervin următorii factori:

● întîrzierea sau scăderea insulinorezistenței la stimulii nutriționali (glucoza și/sau aminoacizii), care la rîndul ei este determinată de:
— scăderea afinității receptorilor pentru stimuli
— alterarea răspunsului microtubular
— alterarea activității microfilamentoase
— alterarea schimburilor ionice
— anomalii legate de cAMP
— scăderea sintezei de insulină
— scăderea ratei de replicare a celulelor beta (senescența precoce)
— sinteza unei insuline anormale cu o activitate modificată.
● anomalii în conversia proinsulinei în insulină.

Aceste ultime două eventualități erau pînă nu demult doar ipoteze. De la descrierea hiperproinsulinemiei familiale de către Gabbay și colab. în 1976 (306), ipotezele au devenit fapte demonstrate. Deși pînă în prezent nu s-a stabilit nici o corelație între hiperproinsulinemie și obezitate, este posibil ca în viitor să se aducă precizări și aici. Foarte recent, în 1979, Given și colab. (304) comunică prima observație a unui diabet zaharat de tip adult cu hiperinsulinism marcat la un normoponderal (70 — 120 μ/U/ml), fără hipoglicemie, la care s-a evidențiat secreția unei insuline anormale din punct de vedere structural. Anomalia determina o scădere marcată a bioefectelor insulinei. S-a demonstrat că defectul structural era dat de modificarea porțiunilor aminoacidice prin care se lega de receptorii specifici. Acest viciu structural consta din substituția leucinei cu două reziduuri fenilalaninice (poziția 24 și 25 în lanțul polipeptidic B). Descoperirea este de dată prea recentă pentru a putea fi corelată cu obezitatea.

Factori cîștigați

În diabetul zaharat de tip juvenil, citățm:
— infecțiile virotice;
— autoimunitatea antipancreatică mediată celular;
— combinarea infecției virale cu autoimunitatea realizează următorarele secvențe:

defect genetic al răspunsului imun
↓
susceptibilitate la agresiunile beta-insulare
↓
infecție virală
↓
reacție autoimună
↓
distrucție beta-celulară

În diabetul zaharat de tip adult, intervin:
— patoalimentația excedentară și obezitatea;
— sarcina;
— activitatea adrenergică.

În final, se realizează o insuficiență insulinică (scăderea acțiunii sau creșterea insensibilității) prin următoarele mecanisme:

— secreția unei insuline cu activitate biologică redusă;
— scăderea numărului receptorilor;
— modificarea complexului „insulină-receptor" prin perturbarea legării insulinei de receptor;
— scăderea transportului glucozei;
— scăderea activității enzimelor cheie.

★

Interpretarea relației patogenetice „obezitate-diabet" prin prisma acestor factori diabetogeni este deosebit de dificilă datorită heterogenității diabetului zaharat atît sub raport patogenetic (genetic, factori cîștigați), cît și clinic. Mai mult, se constată o heterogenitate chiar în cadrul tipurilor clinice descrise pînă acum (tip insulinodependent sau tip insulinoindependent).

Așa cum am arătat unul din golurile puternic resimțite ale diabetologiei este lipsa „marker"-ului genetic diabetogen. S-au depistat pînă acum mai multe anomalii — dar care cu greu pot fi definite *„markeri" subclinici*. Sistematizarea lor după Rotter și Rimoin (307) este următoarea:

● „markeri" biochimici;
— nivelul insulinemiei
— răspunsul insulinic
● „markeri" imunologici:
— anticorpi anticelule insulare pancreatice
— alți anticorpi „endocrini"
— anticorpi insulinici
— complexele imune
— imunitatea antipancreatică mediată celular
● „markeri" genetici polimorfi:
— grupele sanguine ABO
— PTC
— grupele secretoare ABH
— antigenii de histocompatibilitate HLA
— fenotipul acetilator.

Referitor la comportarea insulinei în obezitate, au fost furnizate suficiente date care să ateste legătura cu diabetul zaharat, dar insuficiente totuși pentru ca să dispunem de o interpretare fără echivoc.

De cea mai mare importanță sînt azi recunoscuți a fi „markeri" imunologici și mai ales tipizarea histocompatibilității în sistemul HLA.

Pînă în prezent, nu există un studiu sistematic asupra lor nici în obezitatea simplă, nici în cadrul asociației „obezitate-diabet". Se pot stabili totuși anumite corelații din analiza heterogenității diabetului zaharat primar, așa cum este prezentată de Rotter și Rimoin (307):

Diabetul zaharat de tip insulinodependent poate fi diferențiat prin:

● asocierea cu antigenele de histocompatibilitate HLA:

— cu antigenul $B_8 - D_{w3}$ cu componentă autoimunitară și frecvente complicații;

— cu antigenul Bw_{15} — Dw_4, Cw_3, tip în care sînt prezenți anticorpi antiinsulinici
— cu antigenul B_{18}
— cu antigenul B_{12} crescut: Bw_{54} crescut, B_5 scăzut
— lipsa asocierii cu antigenii HLA.
● prezența anticorpilor anticelule insulare:
— pozitivi: tranzitoriu sau permanent
— negativi.

Diabetul zaharat de tip insulinodependent este defalcat cu ajutorul următoarelor criterii:
● prezența sau absența obezității:
— tipul non-obez (normoponderal):
— cu sau fără necesități de insulină
— cu răspuns insulinic scăzut sau crescut (hipo- sau hipersinsulinism).
— tipul obez:
— cu necesități de insulină
— fără necesități de insulină.
● vîrsta de debut:
— de tip adult (MOD)
— de tip adult la tineri (MODY).
● prezența sau absența complicațiilor:
— complicații prezente
— complicații absente.

b.2. EVOLUȚIA STADIALĂ A MECANISMELOR DIABETOGENE ÎN OBEZITATE

Pe un teren obez cu o anumită predispoziție genetică diabetogenă, intrarea în acțiune a factorilor diabetogeni cîștigați este „asimetrică și asincronă". După Vague și colab. (309), instalarea diabetului zaharat la un obez se face în cinci stadii:

Stadiul I

Caracterizat prin obezitate simplă, cu testul clasic de toleranță la glucoză normal, dar cu frecvente hipoglicemii reacționale, creșterea IRI bazală și stimulată (răspuns lent, dar prelungit).

Stadiul II

Obezității îi este asociat diabetul zaharat chimic (sau „scăderea toleranței la glucoză" în noua nomenclatură). IRI este crescută, la fel ca în stadiul I.

Stadiul III

Este prezentă obezitatea și diabetul zaharat clinic manifest, fără hiperinsulinism bazal și reactiv.

Stadiul IV

Caracterizat prin obezitate și diabet zaharat insulinodependent, dar cu valori ale IRI bazale și stimulate mult mai reduse decît în stadiul III.

Stadiul V

În acest stadiu, obezul scade mult în greutate, iar diabetul zaharat devine insulinodependent.

„Traversarea" acestor cinci stadii este efectuată de un obez cu „viteze" diferite în funcție de:

— zestrea ereditară;

— tipul calitativ și cantitativ al hranei;

— prezența unor infecții virale diabetogene, care antrenează modificările imunologice cunoscute;

— hiperactivitatea adrenergică în cadrul unor repetate circumstanțe stressante;

— sarcina.

Acestor factori diabetogeni majori li se pot adăuga și alți factori a căror acțiune beta-insulară nocivă este mai puțin intensă (de exemplu sedentarismul).

Trebuie să precizăm că diabetogeneza din obezitate trebuie corelată și cu alte perturbări metabolice, dintre care mai frecventă este hiperlipoproteinemia. Aceste trei boli metabolice: obezitatea, diabetul zaharat și hiperlipoproteinemia sînt atît de frecvent asociate încît conceptul conform căruia sînt considerate corelate patogenetic este pe deplin justificat. Adăugăm la aceasta faptul că toate trei sînt factori de risc aterogen major. În figura II.2.29 ilustrăm asociația: „patoalimentația excedentară — hiperlipoproteinemie — diabet zaharat — obezitate" conform teoriei seturilor din algebra lui Boolen. Filiația patogenetică dintre aceste boli este redată în figurile II.2.30 A și B. În volumul I al lucrării noastre am analizat aspecte din problemă. Revenim asupra lor în cap. II.4.2.

I. HIPERLIPOPROTEINEMIA DIN OBEZITATE

Conform concepției taxonomice elaborate în vol. I al lucrării noastre (309), hiperlipoproteinemia din obezitate este de tip primar. Neîndoielnic, ea se poate comporta și de o altă manieră, în funcție de prezența sau absența diabetului zaharat. Ne vom referi acum doar la mecanismele hiperlipoproteinemiante din obezitatea simplă.

Apariția HLP în obezitatea simplă depinde de (309):

— tipul celular al obezității;

— componenta genetică;

— tipul alimentației excedentare din perioada dinamică a obezității;

— consumul de alcool, cafea, sau obiceiul de a fuma;

— existența concomitentă a sedentarismului;

— vîrsta obezului și momentul debutului obezității;

Scanned with OKEN Scanner

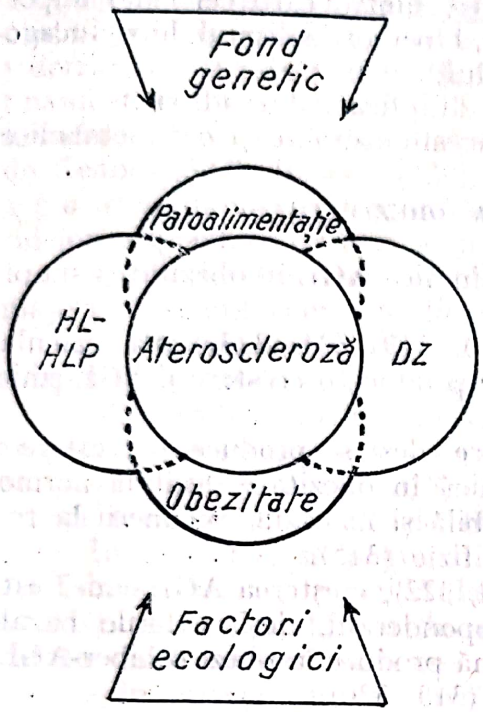


Fig. II.2.29. — Asociația patoalimentație, HLP, DZ, obezitate, ateroscleroză. Teoria seturilor conform algebrei lui Boolen (după Hâncu).

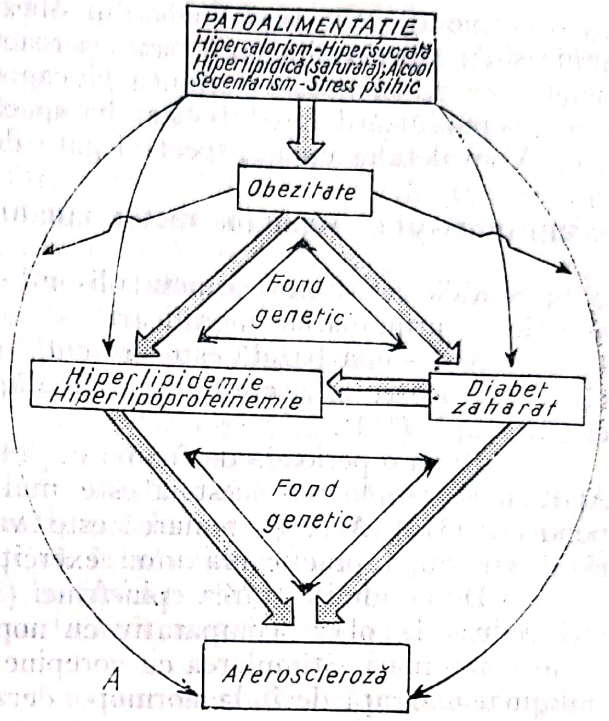


Fig. II.2.30.A

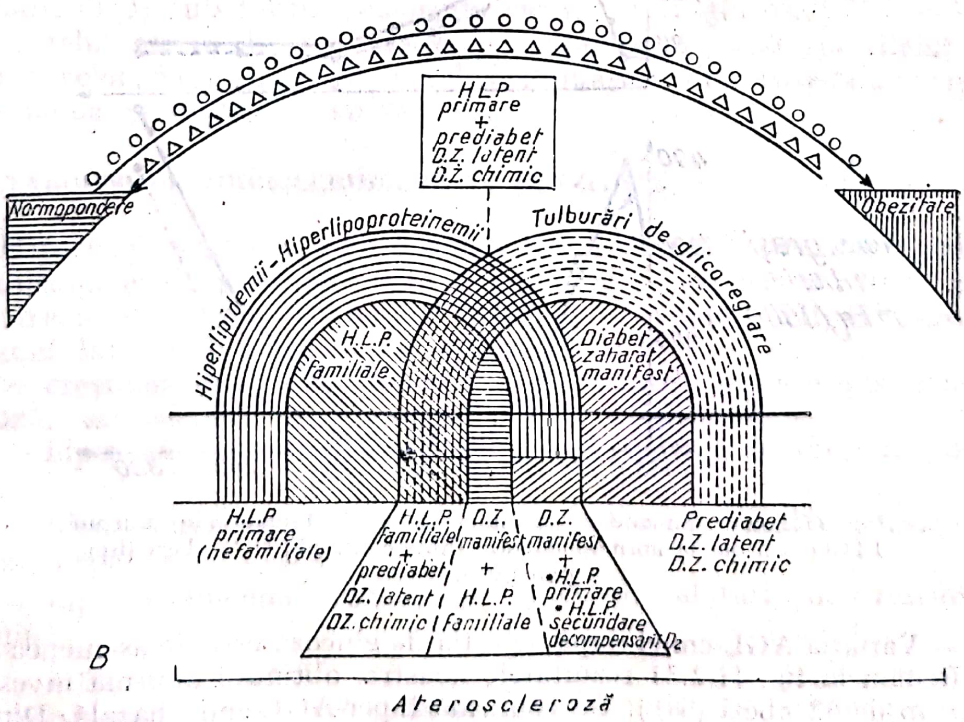


Fig. II.2.30. A și *B.* — Filiația patogenetică patoalimentației, HLP, DZ, obezitate, ateroscleroză: rolul fondului genetic (după Mincu și Hâncu).

— modificările hormonale din obezitate, dintre care cele mai importante sînt: hiperinsulinismul bazal și reactiv, hipercortizolismul, hipoglucagonemia sau rezistența la acțiunea glucagonului;

— modificările metabolice, în special din ficat, din adipocit.

Vom detalia unele aspecte legate de aceste sectoare și căi metabolice.

a. METABOLISMUL ACIZILOR GRAȘI LIBERI ÎN OBEZITATE

Studiile referitoare la metabolismul și cinetica AGL în obezitatea simplă au relevat următoarele modificări:

— AGL-emia bazală este crescută (310, 319, 321, 323): s-a calculat că pentru fiecare 10% creștere ponderală, se produce o creștere a AGL-emiei cu 20 μEq/l (311).

— După o perioadă de foame de 24 ore, deși se produce o creștere a AGL-emiei, amploarea acesteia este mai mică în obezitate decît la normoponderali (312). Aceeași remarcă este valabilă și în cazul expunerii la frig (314) sau după practicarea unui exercițiu fizic (315).

— După administrarea epinefrinei (314, 322), creșterea AGL-emiei este mai redusă la obezi comparativ cu normoponderalii, deși valorile bazale au fost mai mari. Stimularea cu norepinefrină produce la obezi o hiper-AGL-emie mai marcată decît la normoponderali (315, 320).

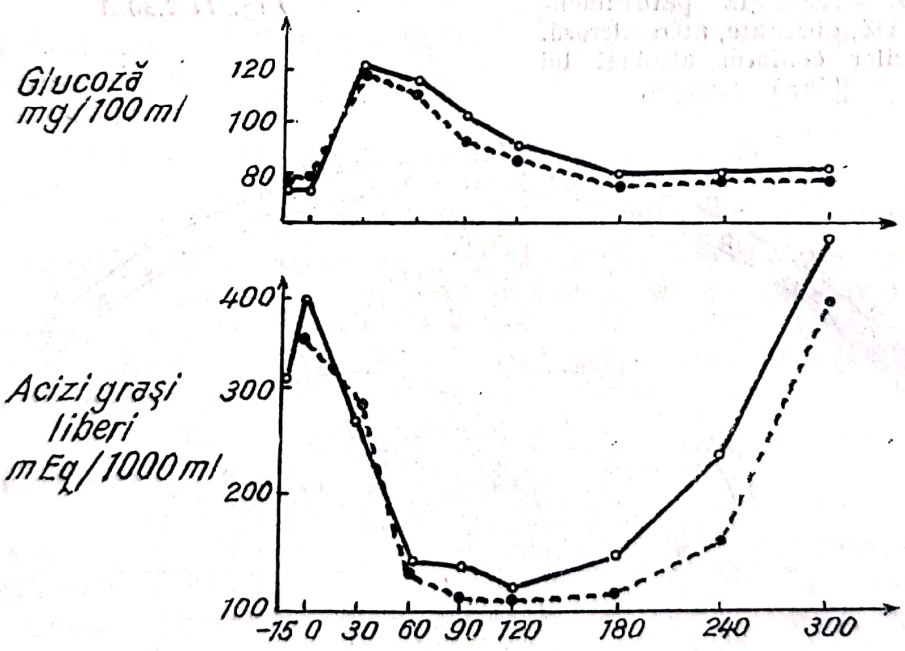


Fig. II.2.31. — Dinamica glicemiei și a AGL-emiei în timpul TTGO — 5 ore la normoponderali (linie continuă) și la obezi (linie punctată).

— Variația AGL-emiei după ingestia de glucoză este de asemenea sugestivă. Redăm în fig. II.2.31 rezultatele noastre, obținute în urma investigării unui grup de 32 obezi (319). Se confirmă hiper-AGL-emia bazală. Dinamica AGL în timpul celor cinci ore este aproape similară cu cea obținută prin

investigarea grupului martor (figura I.29 și tabelul I.10). Diferențe mai importante apar începînd cu ora a 2-a: din acest moment, revenirea curbei la valorile bazale este mai lentă și, deși o depășește pe aceasta, se situează în finalul orei a 5-a sub valorile normoponderalilor. Anomalia se explică prin inducerea hiperinsulinismului reactiv. La concluzii asemănătoare ajunge de Gennes (324). Balasse (320), utilizînd calea intravenoasă de administrare a glucozei, stabilește date ce au aceeași semnificație, adică lipoliza trigliceridelor adipocitare nu este semnificativ afectată la diabetici.

— Studiul *turnover*-ului AGL în obezitatea simplă este evidențiat de majoritatea autorilor ca fiind crescut.

— Birkenhager și Tjabbes (316) stabilesc o rată a *turnover*-ului de 837 μEq/min. la obezi și 533 μEq/minut la normoponderali.

— Björntorp (319) găsește o rată a *turnover*-ului de 994 μEq/min. și respectiv 505 μEq/min. la obezi și grupul de control.

— Nestel și White (318), studiind bărbați obezi, evidențiază un *turnover* de 656 mM/min. față de 460 mM/min. la normoponderali.

În *concluzie*, se poate afirma că în obezitatea simplă avem o hiper-AGL-emie bazală și reactivă (la catecolamine), alături de un *turnover* crescut al AGL. Aceste modificări de comportament metabolic și cinetic au în obezitate două consecințe:

— în primul rînd se oferă o cantitate crescută de precursori pentru sinteza trigliceridelor și colesterolului în ficat și/sau pentru gluconeogeneză.

— în al doilea rînd, hiper-AGL-emie s-a demonstrat recent că inhibă utilizarea glucozei de către mușchi, scăzînd în felul acesta toleranța la glucide (323). Existența anomaliei a fost postulată încă din 1963 de Randle și colab. (325) sub forma celebrului ciclu, „AGL-glucoză".

În felul acesta, hiper-AGL-emia simplă este implicată direct în inducerea celor două anomalii metabolice majore din obezitate: hiperlipoproteinemia și diabetul zaharat.

b. METABOLISMUL TRIGLICERIDELOR ÎN OBEZITATE

Hipertrigliceridemia este o anomalie frecventă în obezitatea simplă (3). Mecanismul ei de producere este complex și se explică în ultimă instanță prin creșterea secvenței „imput" față de secvența „output" din metabolismul lor (309). Aceasta se realizează prin:

— creșterea aportului alimentar de precursori trigliceridici (acizi grași, glucoză, aminoacizi, fructoză etc.) sau/și trigliceride;

— hiper-AGL-emia bazală și stimulată, alături de creșterea *turnover*-ului;

— hiperaminoacidemia bazală, care poate contribui la creșterea lipogenezei hepatice;

— hiperinsulinemia bazală și reactivă, alături de rezistența la insulină

— hipoglucagonemia.

Aceste modificări oferă condiții deosebite pentru stimularea sintezei hepatice de acizi grași, apoi de trigliceride și, în final, de VLDL (326—330).

Deşi activitatea lipoproteinlipazică în obezitate este crecsută, ea nu reuşeşte să facă faţă unei secvenţe „input" deosebit de crescute aşa încît, în final, apare hipertrigliceridemia validată în hiper-VLDL, hiper-VLDL fiind asociată adesea cu hiper-LDL (hipercolesterolemie). (Detalii în vol. I al lucrării noastre, p. 309).

Secvenţele perturbării metabolismului TG-VLDL în obezitate, corelativ cu disinsulinismul şi scăderea treptată a toleranţei la glucide, sînt postulate de Björntrop (115) astfel:

obezitate hipertrofică
↓
rezistenţa la insulină
↓
hiperinsulinism + aport crescut de precursori
↓
hiper-TG-VLDL severă
↓
epuizare beta-insulară
→
intoleranţă la glucide, diabet zaharat
hiper-TG-VLDL moderată

În favoarea acestui postulat se aduce ca argument faptul de constatare epidemiologică şi anume că bolnavii care la un moment dat aveau hipertrigliceridemie şi obezitate au devenit după cinci ani diabetici într-un procentaj mai mare decît cei obezi dar normotrigliceridemici (115).

Neîndoielnic că acest mod de prezentare a datelor este simplist, deoarece momentul apariţiei ineficienţei insulinice se însoţeşte de tulburări reglatorii importante, care modifică parametrii iniţiali. Să privim, de exemplu, comportamentul activităţii lipoproteinlipazice din ţesutul adipos la trei grupuri de bolnavi (333):

— obezi normotrigliceridemici şi fără diabet zaharat;
— obezi hipertrigliceridemici nediabetici;
— diabetici obezi — hipertrigliceridemici insulinodependenţi.

La toţi aceşti bolnavi se evidenţiază hiperinsulinism reactiv după administrarea glucozei. Determinarea activităţii lipoproteinlipazei în ţesutul adipos furnizează însă valorile cele mai mici la obezii hipertrigliceridemici, urmate de diabeticii obezi (84,7 $\pm$ 15 respectiv 105 $\pm$ 21 nmoli/10^6 celule/h) faţă de obezii din primul grup unde valorile LPL erau foarte mari (173 $\pm$ 41 nmoli/10^6 celule/h). Tratamentul cu insulină la diabetici a normalizat glicemia, trigliceridemia şi a crescut activitatea LPL. Credem că acest polimorfism metabolico-enzimatic în prezenţa aceleiaşi anomalii hormonale care este hiperinsulinismul este greu de explicat. Ar putea fi adusă în discuţie o eventuală „asimetrie lezională" a bioefectelor insulinei. Afirmaţia pe care o facem cu titlu de postulat este argumentată de faptul că în diabetul zaharat activitatea unor enzime din ţesutul adipos nu este influenţată de ineficienţa insulinică (trigliceridlipaza, adenilatciclaza, hexokinaza) (333).

Scanned with OKEN Scanner

c. METABOLISMUL COLESTEROLULUI ÎN OBEZITATE

Modificările metabolice din obezitate oferă condiții pentru apariția hipercolesterolemiei în cadrul hiperlipoproteinemiei de tip IIa sau tip IIb. În cap. II.2.6-D am prezentat detalii legate de acest aspect.

d. MODIFICĂRILE LIPOPROTEINELOR ÎN OBEZITATE

Perturbările fracțiilor lipidice descrise pînă acum apar în cadrul hiperlipoproteinemiilor de tip IIb, IIa, IV și mai rar III sau V. Mecanismul lor de producere presupune și participarea apoproteinelor, în special celor de tip B (detalii în vol. I).

O anomalie lipoproteinică mai recent evidențiată în obezitate este scăderea concentrației HLD (hipo-alfa-lipoproteinemia). Mecanismul prin care se realizează această anomalie este practic necunoscut. Precizăm însă — deși se va reveni (cap. III) că hipo-HDL este un factor de risc aterogen major.

J. HIPERURICEMIA DIN OBEZITATE

Hiperuricemia gutoasă sau negutoasă din obezitate este recunoscută de majoritatea autorilor (335—343). Ea este corelată cu gradul obezității (336), grosimea pliului cutanat (341) și tipul android al obezității (308). În sens invers, se constată o creștere a frecvenței obezității la bolnavii cu hiperuricemie asimptomatică (338). Fekete și colab. (335) deși constată creșteri ale uricemiei la obezi, afirmă că acestea nu sînt influențate de prezența concomitentă a diabetului zaharat chimic sau manifest.

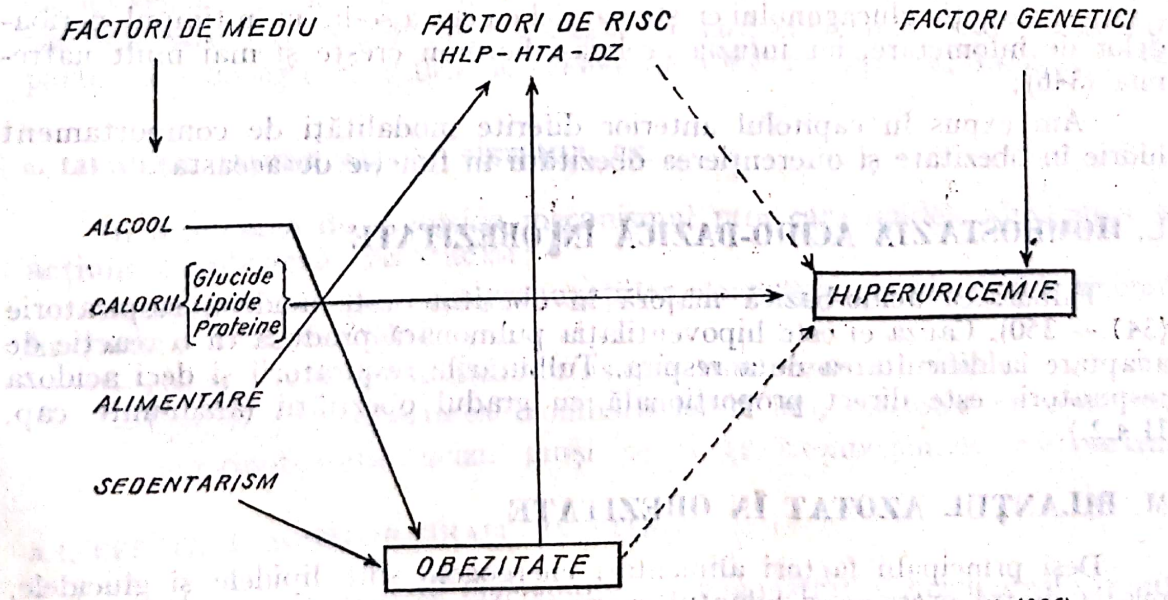


Fig. II.2.32. — Relația patogenetică dintre obezitate și hiperuricemii (336).

Guy-Grand și colab. (336) postulează apariția hiperuricemiei din obezitate prin intervenția următoarelor mecanisme (fig. II.2.32):

— aport caloric și purinic crescut (proteine, glucide, lipide);

— consum crescut de alcool;
— sedentarismul;
— factori genetici permisivi;
— creşterea sau scăderea bruscă în greutate;
— prezenţa concomitentă a hiperlipoproteinemiilor, hipertensiunii arteriale şi diabetului zaharat.

Avînd în vedere corelaţia dintre factorii de mediu şi cei genetici în determinismul cuplului „obezitate-hiperuricemie", cît şi posibilitatea ca acesta să fie asociat cu hiperlipoproteinemie, diabetul zaharat şi hipertensiunea arterială, noi considerăm din punct de vedere taxonomic că hiperuricemia din obezitate este de tip primar (Mincu şi Hîncu, 344).

K. TULBURĂRI HIDROELECTROLITICE ÎN OBEZITATE

Din punct de vedere al homeostaziei hidroelectrolitice, obezitatea se caracterizează prin retenţie hidrosodată (3). Scăderea ponderală a obezilor în timpul curelor de „zero calorii" sau a regimurilor calorice restrictive se însoţeşte de creşterea eliminării urinare a sodiului (3, 344).

Mecanismele acestor modificări nu se cunosc în intimitate. Aşa cum era firesc, s-au investigat factorii hormonali:

— concentraţia serică a aldosteronului este crescută la obezi, scade în timpul curei de foame şi creşte din nou dacă bolnavul este realimentat hipercaloric (344);

— renina, care induce secreţia de aldosteron prin intermediul angiotensinei, nu este modificată în mod deosebit în obezitate (345);

— excreţia glucagonului creşte paralel cu cea a sodiului în timpul perioadelor de înfometare, iar infuzia aceluiaşi hormon creşte şi mai mult natremia (346);

Am expus în capitolul anterior diferite modalităţi de comportament hidric în obezitate şi diferenţierea obezităţii în funcţie de aceasta.

L. HOMEOSTAZIA ACIDO-BAZICĂ ÎN OBEZITATE

Tulburarea acido-bazică majoră în obezitate este acidoza respiratorie (347 — 350). Cauza ei este hipoventilaţia pulmonară produsă ca o reacţie de adaptare la dificultatea de a respira. Tulburările respiratorii şi deci acidoza respiratorie este direct proporţională cu gradul obezităţii (amănunte cap. II.4.2.).

M. BILANŢUL AZOTAT ÎN OBEZITATE

Deşi principalii factori alimentari energogeni sînt lipidele şi glucidele, relaţia dintre proteine şi bilanţul energetic are şi ea o anume semnificaţie. Din acest motiv, studiul bilanţului de azot în obezitate a fost efectuat cu mult interes, el furnizînd concluzii cu reală aplicabilitate practică în terapia bolii.

Recent, Lacatis şi Creţeanu (4) au publicat o foarte reuşită sinteză a acestei problematici, pe care o redăm rezumativ în continuare.

Scanned with OKEN Scanner

În *obezitatea hiperfagică*, creşterea ingestiei proteice este efectuată în contextul ingestiei energetice amplificate global. Autorii consideră că bilanţul de azot nu este modificat dacă se asigură ingestia zilnică de 30 g proteine şi 150 g glucide.

În *obezitatea normo-hipofagică*, este posibilă apariţia unui bilanţ azotat negativ, în special datorită regimurilor restrictive hipoproteice. Se poate realiza chiar aspectul de denutriţie proteică.

N. SISTEMUL COAGULARE—FIBRINOLIZĂ—TROMBOCITE ÎN OBEZITATE

În mod neîndoielnic şi funcţionalitatea sistemului „coagulare-fibrinoliză trombocite" (CFT) este afectată în obezitate. Pentru înţelegerea mecanismelor prin care se realizează aceasta, vom prezenta o sinteză a datelor din literatură referitoare la relaţia dintre alimentaţie şi sistemul CFT. Considerăm utilă această detaliere deoarece, după cum se ştie, patoalimentaţia excedentară este un factor patogenetic prezent în obezitate cu o frecvenţă ce depăşeşte întîmplarea.

Faptele de observaţie clinică şi epidemiologică remarcate încă în urmă cu 30 ani, au condus la speculaţia că un anumit tip de alimentaţie influenţează sau chiar favorizează producerea trombozei arteriale şi venoase (352, 353). Ulterior, studii prospective din mai multe ţări efectuate sub egida OMS au demonstrat clar că prevalenţa cardiopatiei ischemice şi a trombozei coronariene este perfect corelată cu lipidele saturate animale din alimentaţie (352). Acestui fapt i se alătură observaţia din timpul celui de al doilea război mondial cînd în Norvegia şi Germania incidenţa trombozei venoase, a embolismului pulmonar şi a cardiopatiei ischemice a scăzut în mod apreciabil (352). Pe de altă parte, se cunoaşte modificarea sistemului CFT în diabetul zaharat (354).

a. LIPIDELE ALIMENTARE ŞI SISTEMUL CFT

În încercarea de a elucida mecanismul prin care lipidele alimentare au acţiune trombogenă, s-a studiat:

— rolul acizilor graşi asupra funcţiilor plachetare „in vitro" şi la animale în condiţii experimentale;

— efectele lipidelor alimentare asupra trombozei la animale;

— lipidele şi comportarea trombocitelor la om, corelativ cu tromboza;

— heparinoterapia, acizii graşi serici şi trombogeneza coronariană.

a.1. EFECTELE ACIZILOR GRAŞI „IN VITRO"

Studiindu-se agregarea plachetară, s-a demonstrat că acizii graşi saturaţi, în special acidul stearic, induc hiperagregarea trombocitară şi accelerează coagularea (352, 353, 355). În sens opus, antitrombogen, acţionează acizii linoleic şi linolenic (352 — 355).

a.2. EFECTELE LIPIDELOR ALIMENTARE ASUPRA TROMBOZEI LA ANIMALE

Efectele lipidelor alimentare asupra trombozei au fost studiate la animale prin variate modele experimentale, cum sînt: circulația extracorporeală, trombogeneza indusă prin ADP, trombogeneza intracardiacă indusă prin acizi biliari și tiouracil, efectele lipemiei alimentare asupra funcțiilor trombocitare și coagulării (356 — 358, 352 — 353).

Prin aceste metode se demonstrează atît efectul trombogen al acizilor grași saturați: miristic, palmitic, și stearic, cît și efectul antitrombogen al acizilor linolenic și linoleic. Explicația acestor acțiuni se face prin: -

— modificarea compoziției fosfolipidelor membranare trombocitare, consecutiv căreia crește agregabilitatea;

— creșterea activității factorului 3 trombocitar;

— inducerea hipercoagulabilității.

La iepurii hrăniți cu diferite tipuri de lipide, modificările trombocitare și coagularea au fost corelate în special cu raportul acid stearic/acid linoleic (352). De interes deosebit este observația referitoare la creșterea concentrației acidului arahidonic după consum crescut de acid oleic (352).

La șobolani, a fost studiat și fenomenul invers: efectul dietei deficitare în acizi grași esențiali asupra trombogenezei (357). S-a demonstrat că o astfel de alimentație, care de fapt la om este excepțională excluzînd anumite zone geografice, induce tromboza arterială. Mecanismul explicativ ar fi alterarea fosfolipidelor membranare plachetare, cu consecințele cunoscute (357).

a.3. LIPIDELE ȘI FUNCȚIILE TROMBOCITARE LA OM, CORELATIV CU TROMBOZA

Observații asemănătoare cu cele de la animale au fost efectuate la om. Astfel, Iacono (359), în 1974, comunică rezultatele unei triple investigații din Cincinnati, Milano și Sicilia, unde prevalența trombozei coronariene a fost:

Cincinatti > Milano > Sicilia

Perfect corelată cu aceasta a fost și concentrația acidului stearic:

Cincinatti > Milano > Sicilia (tabelul II.2.17)

Tabelul II.2.17

Prevalența cardiopatiei ischemice în funcție de concentrația acizilor stearic și oleic
(după Iacono, 359)

Parametrii	Cincinnati	Milano	Sicilia
Ac. stearic 18:0	45,6±4,7	42,2±1,5	32,6±5,4
Ac. oleic 18:0	34,9±1,3	25,8±2,9	26,1±5,1
Prevalența cardiopatiei ischemice	↑↑↑	↑↑	↑

De fapt, la bolnavii cu cardiopatie ischemică conținutul în acid stearic al membranei plachetare a crescut (356 — 360). Corelativ și concordant cu leziunile coronariene evidențiate coronarografic, a fost demonstrată hipercoagulabilitatea și alterarea funcțiilor trombocitare (352). Rezultate asemănătoare referitoare la cardiopatia ischemică diagnostică clinic și electrocardiografic au fost comunicate de mai multe echipe de cercetători. Tot la acești bolnavi, conținutul în acid arahidonic al fosfolipidelor din membrana

plachetară a fost crescut. Acidul arahidonic este precursorul tromboxanului, care la rîndul său se dovedește a avea acțiune intens trombogenă prin inducerea hiperagregării plachetare.

Referitor la corelația dintre nivelul lipidelor serice și sistemul CFT, datele sînt destul de contradictorii. Carvahlo (361) demonstrează creșterea sensibilității plachetare la agenți agreganți în hiperlipoproteinemia de tip II A. Hîncu și Duțu (354) au evidențiat creșterea adezivității plachetare la bolnavii cu hiperlipoproteinemie de tip II B și IV. Recent, în 1978, Steel (362) constată, la bărbații cu cardiopatie ischemică, hiper-beta-lipoproteinemie și hiper-prebeta-lipoproteinemie, scurtarea timpului de viață al plachetelor. Tratamentul dietetic al hiperlipoproteinemiei a dus la normalizarea spectrului lipoproteinic și la creșterea timpului de viață plachetar. Se presupun trei mecanisme care să explice fenomenul:

— lezarea directă a trombocitelor de către lipoproteine;
— hiperlipoproteinemia provoacă o injurie endotelială în urma căreia sînt alterate funcțiile plachetare;
— sumarea celor două mecanisme.

La bolnavii cu hiperlipoproteinemie, s-au evidențiat și creșterea factorilor de coagulare (363, 364):

— protrombina în HLP de tip A;
— protrombina, factorii VII, IX și X în HLP de tip II B;
— protrombina, factorii VII și IX în tipul V;
— factorul XIII în hipertrigliceridemii (364).

Ca o achiziție foarte recentă în domeniu, notăm demonstrarea efectului antitrombogen al acidului eicosapentoic ($C_{20} - 5_w - 3$), care spre deosebire de acidul arahidonic (acid eicosatetraenoic: $C_{20} - 4_w - 6$), are acțiune antitromboxanică și deci antiagregantă (368). Hrana eschimoșilor are un conținut crescut de acid eicosapentoic, ceea ce ar explica în parte prevalența redusă a infarctului miocardic, cît și tendința lor la sindroame hemoragipare (unde

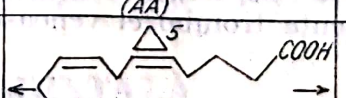
PRO-AGRE-GARE	TROM-BOCITI	PRECURSOR	PERETE VASCULAR	ANTI-AGREGA-RE
NU	TXA_1	(DHLA)	Diferit de PGI	NU
DA	TXA_2	(AA)	PGI_2	DA
NU	TXA_3	 (EPA)	PGI_3?	DA

Fig. II.2.33. — Structura acidului dihomo-γ-linolenic (DHLA), acidului arahidonic (AA) și acidului eicosapentoic (EPA); efectele lor asupra trombocitelor (368).

intervin și alți factori). Probabil că acidul eicosapentoic se transformă în peretele arterial în „prostaciclina-3", sub influența ciclooxigenazei. Singurul precursor al acidului eicosapentoic care se cunoaște pînă acum este acidul linoleic (368) (figura II.2.33).

a.4. HEPARINOTERAPIA — ACIZII GRAȘI SERICI ȘI TROMBOGENEZA CORONARIANĂ

Plecîndu-se de la observația conform căreia hiper-AGL-emia din timpul infarctului miocardic acut se însoțește frecvent de fibrilație ventriculară și moarte subită (365), accident prevenit prin acid nicotinic (366), s-au efectuat cercetări vizînd utilitatea și oportunitatea heparinoterapiei în aceste cazuri. Astfel, Nordoy (367) arată că atît după heparină administrată subcutanat în doze mici, cît și după doze mari (intravenoase) se produce o creștere masivă a AGL-emiei. Era vorba de subiecți aflați în etapa absorbtivă după prînz lipidic (saturat și nesaturat) — modalitate prin care s-a indus de fapt hiperlipidemia. La 3 — 4 ore după administrarea heparinei, s-a constatat o marcată și semnificativă creștere a acizilor grași din fosfolipidele membranare plachetare, cît și creșterea factorului 4 plachetar. Tipul acizilor grași din trombocite este aproape similar cu cel plasmatic și alimentar. Aceasta demonstrează clar că, în cazul unei alimentații bogate în lipide saturate, heparinoterapia produce o creștere marcată exact a acelor acizi grași a căror afinitate și nocivitate plachetară este mai mare. Se induce astfel fie hipertrombogeneza coronariană, fie direct fibrilația ventriculară și moartea subită. Pe de altă parte, chiar dacă prînzul gras este de „tip polinesaturat", hiper AGL-emia marcată indusă de heparinoterapie ar putea produce modificări similare cu acizii grași saturați. Un fapt important este acela că modificările cantitative și calitative ale acizilor grași plasmatici sînt cu atît mai severe cu cît nivelul trigliceridelor și colesterolului plasmatic preexistent lipemiei alimentare a fost mai mare (fig. II.2.34).

Este posibil ca aceste perturbări să fie operante și în obezitate, unde hiper AGL-emia este — așa cum am arătat — o tulburare constantă.

b. GLUCIDELE ALIMENTARE ȘI SISTEMUL CFT

Rolul glucidelor alimentare asupra sistemului CFT nu a fost studiat așa intens ca cel al lipidelor. S-au stabilit însă multe corelații din rezultatele cercetărilor efectuate la bolnavii diabetici (371).

Relevăm totuși două aspecte mai importante:

— prin dietă hipersucrată s-a indus creșterea activității și a mobilității electroforetice plachetare, fenomen în care este implicat și hiperinsulinismul (369);

— la grupele populaționale la care consumul de fibre alimentare este crescut, prevalența trombozei venoase și a cardiopatiei ischemice este redusă (370).

c. MODIFICAREA SISTEMULUI „COAGULARE-FIBRINOLIZĂ-TROMBOCITE" ÎN OBEZITATE

În obezitatea simplă, testele care explorează coagularea globală sînt normale (374, 375).

Scanned with OKEN Scanner

Investigarea activității fibrinolitice evidențiază reducerea ei (372 — 375), fenomen corelat cu gradul obezității și creșterea fibrinogenemiei (375).

Studiindu-se funcțiile trombocitare se constată creșterea adezivității și a agregării plachetare (374, 375).

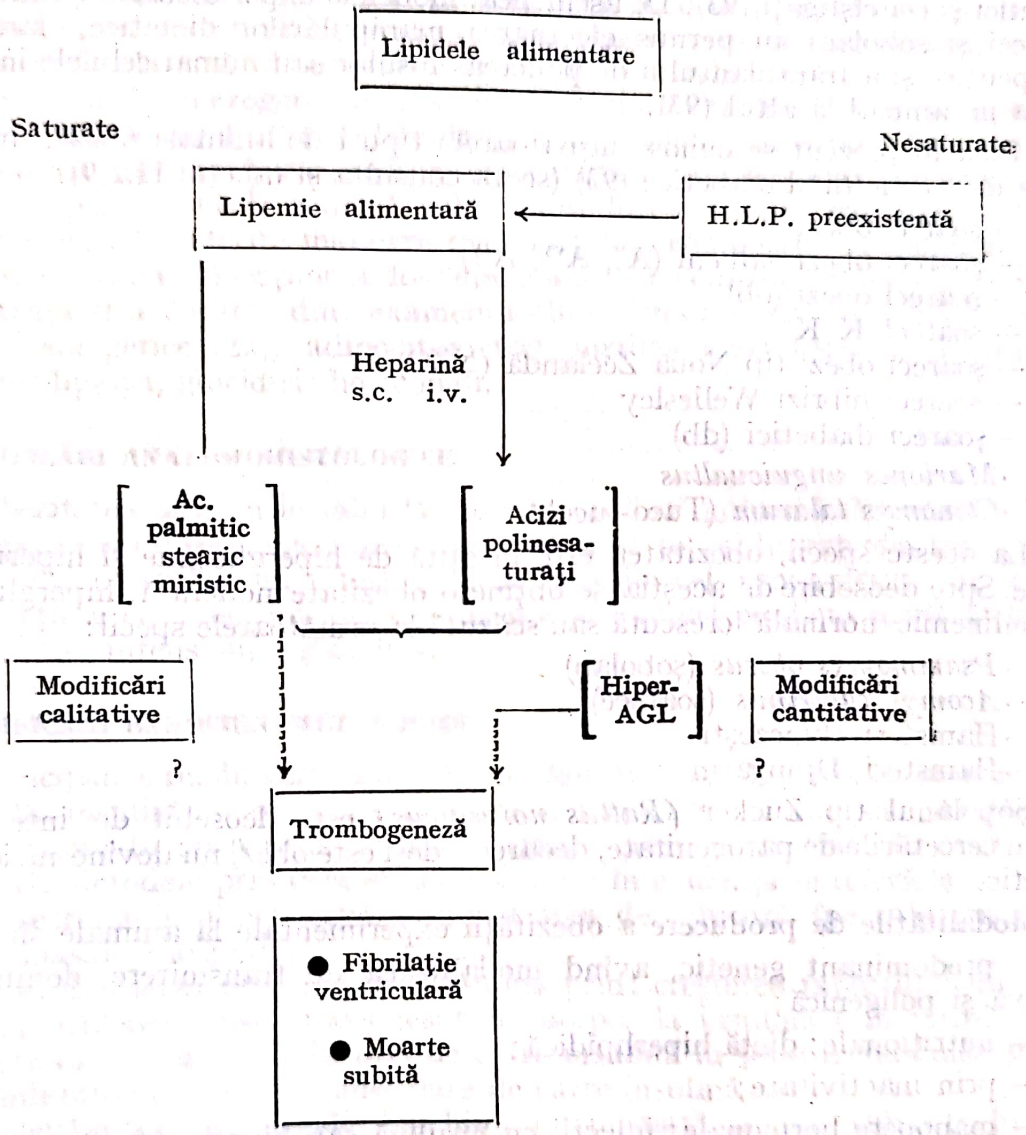


Fig. II.2.34. — Relația dintre heparinoterapie — HLP — trombogeneză (367).

II.2.8. OBEZITATEA EXPERIMENTALĂ

Pînă acum am făcut numeroase referiri la date provenite din obezitatea experimentală animală sau umană. De data aceasta, revenim sub forma acestui capitol, care are menirea de a prezenta sinteza unor noțiuni deosebit de importante pentru înțelegerea mecanismelor obezogene.

A. OBEZITATEA EXPERIMENTALĂ LA ANIMALE

Obezitatea experimentală a fost realizată în special la animalele mici de laborator, șoarecii și șobolanii (93). Acestea au permis studiul patogenezei obezității și a diabetogenezei prin analizarea interrelațiilor dintre factorii genetici și cei cîștigați (93). De asemenea, modelele experimentale realizate pe șoareci și șobolani au permis efectuarea manipulărilor dietetice, farmacoterapeutice și a transplantului de pancreas insular sau numai celulele insulare de la un animal la altul (93).

Pînă în prezent se cunosc următoarele tipuri de animale obeze, majoritatea dintre ele fiind diabetice (93) (se va consulta și tabelul II.2.9):

- șoareci obezi:
  — șoareci obezi galbeni (A^y, A^{vy}, A^{iy})
  — șoareci obezi (ob)
  — șoareci K K
  — șoareci obezi tip Noua Zeelandă (NZO)
  — șoareci hibrizi Wellesley
  — șoareci diabetici (db)
- *Mariones unguicualtus*
- *Ctenomys talarum* (Tuco-tuco).

La aceste specii, obezitatea este însoțită de hiperglicemie și hiperinsulinemie. Spre deosebire de aceștia, se obține o obezitate moderată, hiperglicemie și insulinemie normală, crescută sau scăzută la următoarele specii:

- *Psammomys obesus* (șobolan)
- *Acomys cahirinus* (șoarece)
- Hamsteri chinezești
- Hamsteri Djungarin

Șobolanul tip Zucker *(Rattus norvegicus)* este deosebit de interesant pentru cercetările de patogenitate, deoarece, deși este obez, nu devine niciodată diabetic.

Modalitățile de producere a obezității experimentale la animale sînt (3):

— predominant genetic, avînd modalitatea de transmitere dominantă recesivă și poligenică;

— nutriționale: dietă hiperlipidică;

— prin inactivitate;

— manopere hormonale: injecții cu insulină sau hipofizectomie;

— manopere aplicate pe hipotalamus.

La animalele obeze s-au studiat:

— aspecte legate de bilanțul energetic și comportamentul alimentar;

— transmiterea genetică a anomaliei;

— perturbări metabolice ale țesutului adipos, care au fost aplicate la om cu multă prudență;

— modificările hormonale (în special insulinemie);

— alte modificări metabolice.

Scanned with OKEN Scanner

B. OBEZITATEA EXPERIMENTALĂ LA OM

Obezitatea experimentală la om a fost realizată probabil de mai multe echipe — dar cel mai sistematic şi competent studiu este cel efectuat sub conducerea lui Ethan A. H. Sims în cadrul Universităţii din Vermont (S.U.A.) (91, 22, 279). Obiectivul lui a fost să determine modificările ce apar în corpul uman în timpul obezităţii experimentale la tineri normoponderali, fără antecedente eredocolaterale de obezitate şi/ sau diabet zaharat.

Mecanismele obezogene au fost induse prin dietă hipercalorică (aproximativ 10 000 Kcal/zi) (hiperglucidică, hiperlipidică, hiperprotidică), dietă hipercalorică moderată dar intens hiperlipidică sau moderat hipercalorică şi intens hipersucrată. În general, subiecţii au fost sedentari, dar unii dintre ei au fost supuşi la diferite manevre cinematozice, combinate cu aplicaţii dietetice. Observaţia subiecţilor a fost efectuată de o echipă complexă şi de mare competenţă şi a constat din: examenul clinic (tipul obezităţii), investigarea balanţei energetice (22), adipocitometria, analiza unor variaţii, parametrii sanguini: lipidici, glucidici; hormonali.

a. MODIFICĂRI ANATOMOHISTOLOGICE

Obezitatea care s-a instalat la voluntari a fost uniformă. Numărul celulelor adipoase a rămas nemodificat. S-a constatat totuşi hipertrofia lor.

Gradul obezităţii nu a fost în toate cazurile cel prognosticat, în special la subiecţii la care mecanismul obezogen a fost bazat pe dieta moderat hipercalorică dar intens hiperglucidică.

b. MODIFICĂRI ENDOCRINOMETABOLICE

Principalele modificări constatate au fost hiperinsulinemia, creşterea rezistenţei la insulină şi scăderea treptată a toleranţei la glucoză. Amploarea acestor anomalii nu a atins însă importanţa celor evidenţiate în obezitatea spontană. Metodele prin care ele au fost puse în evidenţă se referă la:

— secreţia insulinei după administrarea de glucoză (pe cale orală sau intravenoasă) şi arginină;

— evidenţierea rezistenţei la insulină prin: creşterea raportului insulină/glucoză, scăderea sensibilităţii ţesutului adipos la insulină („in vitro"), scăderea stimulării captării glucozei de către insulină în ţesutul muscular şi scăderea inhibiţiei proteolizei musculare de către insulină.

Relevăm aici o anomalie biochimică semnalată la unii subiecţi, în sens opus. Este vorba de hiper-AGL-emia din obezitatea „spontană". În obezitatea experimentală, AGL-emia este sau nemodificată, sau scăzută. Fenomenul este explicat prin inhibiţia lipolizei trigliceridelor adipocitare de către dietă, în special de cea hiperglucidică.

Celelalte anomalii biochimice din obezitatea experimentală sînt aproape similare cu cele din obezitatea spontană. Este vorba de hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperaminoacidemie, hiperglicemie, modificările glucocorticoizilor şi ale somatotropului. Glucagonemia bazală sau reactivă nu a fost studiată în obezitatea experimentală deoarece încă nu era accesibilă nici o metodă de dozare a hormonului.

Scanned with OKEN Scanner

Manevrele dietetice efectuate la o parte din subiecți arată că modificările hormonale depind de o parte de masa totală a țesutului adipos, care se expansionează treptat, și pe de altă parte de ingestia glucidică de lungă sau scurtă durată. Aceasta induce în special perturbările legate de nivelul și eficiența insulinei.

c. MODIFICAREA BALANȚEI ENERGETICE

Una din cele mai flagrante contradicții pe care o oferă obezitatea experimentală la om este discrepanța dintre ingesta hipercalorică glucidică și gradul predicativ al obezității. Aceasta înseamnă că subiecții sînt diferențiați din punct de vedere al „eficacității" creșterii ponderale în funcție de „natura" caloriilor. Este clar demonstrat în acest sens că cele mai „obezogene calorii" sînt cele lipidice. Aceasta concordă și cu rezultatele cercetărilor lui Björntorp (167), care arată că organismul uman dispune de o capacitate mai limitată decît se credea de a depozita calorii provenite din glucide în țesutul adipos sub forma de trigliceride.

Un alt fapt deosebit de pregnant este diferențierea netă dintre caloriile necesare pentru menținerea stării de obezitate. Acestea sînt:

— 1 300 Kcal/m² în cazul obezității spontane;

— 2 700 Kcal/m² dacă obezitatea experimentală a fost indusă prin dietă hipercalorică (hiperglucidică, hiperlipidică, hiperprotidică) și

— 1 800 Kcal/m² în eventualitatea în care obezitatea este indusă prin dietă hiperlipidică și moderat hipercalorică.

Sims (91) consideră că în obezitatea experimentală umană unul din elementele care perturbează balanța energetică este termogeneza indusă de alimente. Fenomenul a mai fost amintit în cap. II.2.3. Reproducem acum doar substratul biochimic al anomaliei, care este alcătuit din:

— modificarea randamentului energiei stocate și a celei utilizate ulterior din depozite;

— producția deficitară de ATP, probabil datorită ineficienței ciclului glicerolfosfatului;

— perturbarea cuplării fosforilării oxidative;

— utilizarea ineficientă a ATP și hiperfuncția ciclurilor inutile;

— variația acțiunii dinamice specifice și prezența „hipermetabolismului" din perioada de realimentare;

— efectul stării psihice (anxietate sau relaxare);

— activitatea pompei ionice;

— modificarea funcției tiroidiene.

În concluzie

Se poate afirma că obezitatea umană experimentală mimează calitativ, dar nu cantitativ, modificările histologice, endocrinometabolice și bioenergetice ale obezității umane spontane. Toate perturbările semnalate în cazul obezității umane experimentale sînt reversibile.

Implicațiile clinice ale acestor aspecte vizează nu numai profilaxia și terapia obezității, ci și a diabetului zaharat.

Scanned with OKEN Scanner

II.2.9. PRIVIRE INTEGRATIVĂ ASUPRA MECANISMELOR OBEZOGENE

A. CONTROLUL ECHILIBRULUI ENERGETIC

Obezitatea se produce prin creşterea masei totale a ţesutului adipos datorită hiperplaziei şi/ sau hipertrofiei adipocitelor care se încarcă cu trigliceride. Acumularea excesivă de ţesut adipos modifică greutatea corporală. Ambii parametri — ţesutul adipos şi greutatea corporală — sînt „variabile" supuse controlului unui complex aparat reglator în cadrul balanţei energetice a organismului realizîndu-se ecuaţia: $Ei \pm \Delta Ep = Ec$. În eventualitatea creşterii Ei şi/sau scăderii Ec apare dezechilibrul energetic caracteristic obezităţii: $Ei \pm \Delta Ep > Ec$. Consecinţa sa este înmagazinarea energiei excedentare sub formă de trigliceride de depozit, adică creşterea masei ţesutului adipos. Aplicînd aici teoria sistemelor rezultă că echilibrul energetic este determinat atît de „input-ul" (Ei) cît şi de „output-ul" (Ec) energetic. Ambii parametri sînt modelaţi în cadrul sistemului de control *feed-back* (Capitolul II.2.3) influenţînd depozitele de energie (Ep). *Sistemul de control* cuprinde: a) elementele controlate (energia stocată, cheltuită sau disponibilă); b) elementele *feedback* (glicemia, AGL-emia, glicerolemia, aminoacidemia, starea metabolică periferică); c) controlorii (sistemul nervos, sistemul endocrin, sistemul neuroendocrin difuz, aparatul gastrointestinal).

Funcţionalitatea acestui sistem este concepută astfel:

— Input-ul energetic, adică ingesta alimentară este determinată în cadrul comportamentului alimentar de către sistemul fizic al „set-point-ului" care decide funcţionalitatea hipotalamusului cu rol de comparator şi transductor (403). El primeşte informaţii cu ajutorul elementelor *feed-back*-urilor (neuroendocrine şi metabolice) şi elaborează comenzi prin „controlori" spre organele efectoare. Se determină astfel comportamentul alimentar cu componenta sa esenţială ingesta alimentară sub forma prizelor alimentare. Prizele alimentare sînt controlate printr-un *feed-back* ce acţionează pe termen scurt. Acesta decide iniţierea, continuarea sau oprirea actului alimentar.

— Utilizarea (Ec) şi depozitarea energiei sînt controlate prin *feed-back*-uri ce acţionează pe termen lung. Se pare că, în ultimă instanţă, acestea influenţează greutatea corporală.

Factorii care modifică echilibrul energetic se numesc *factori de risc obezogen* (Capitolul II.2.4). Aşadar, ei produc: a) creşterea ingestiei energetice (Ei) în cadrul comportamentului alimentar abuziv, b) scad cheltuielile energetice (Ec) şi c) amplifică depozitele energetice (Ep).

B. CREŞTEREA INGESTIEI ENERGETICE

Comportamentul alimentar abuziv al majorităţii obezilor se produce prin: a) creşterea palatabilităţii; b) reactivitatea crescută la factori externi („teoria externă"); c) scăderea răspunsului la stimuli „interni" („teoria internă") ceea ce face ca percepţia propriei greutăţi să fie afectată (413, 414, 418).

Scanned with OKEN Scanner

Se cunosc perturbările sistemului de control *feed-back* care au efect obezogen:

a. *Anomaliile set-point-ului* (412)

● *Set-point* înalt și fix care produce obezitatea ce debutează în copilărie și devine statică în perioada adultă.

● *Set-point* înalt și progresiv care induce o hiperfagie continuă cu creșitere ponderală progresivă de aproximativ 4,5 kg pe an.

● *Set-point* fluctuant ce explică comportamentul variabil al unor subiecț: hiperfagie de circumstanță care alternează cu perioade de normofagie

b. *Anomaliile hipotalamusului*

Se referă la leziunile organice și funcționale. La animale s-a produs obezitate prin următoarele mecanisme hipotalamice.

● Distrugerea căii noradrenergice ventrale.

● Blocarea sintezei serotoninei.

● Depleția tractului dopaminergic (prin durere, *stress* sau perturbări metabolice).

● Întreruperea conexiunilor dintre hipotalamusul lateral și cel ventromedial cît și dintre regiunea anterioară și posterioară a hipotalamusului lateral.

Hipotalamusul mai poate interveni și prin modificarea funcționalității receptorilor săi specifici pentru insulină, glucoză (și probabil AGL). În felul acesta se perturbă funcția de transductor a hipotalamusului.

c. *Anomaliile controlorilor și elementelor feed-back*

Cele mai importante modificări obezogene ale acestui sector de control vizează hiperinsulinismul (în cadrul disinsulinismului) (cap. II.2.7.A) și afectarea căilor monoaminergice și peptidergice de reglare a ingestiei alimentare. Vom detalia acest aspect deoarece este de dată foarte recentă, avînd totodată reale perspective de remodelare a conceptului clasic al etiopatogeniei obezității.

Așa cum s-a precizat în capitolele II.2.3.B și II.2.3. C. a, cercetările moderne nu confirmă o individualizare anatomică a așa-zișilor „centri" hipotalamici ai foamei (lateral) și sațietății (ventromedial). S-a dovedit însă că hipotalamusul grație conexiunilor cu sistemul nervos somatic primește informații olfactive, optice, gustative și tactile referitoare la alimente și la mediul înconjurător. Totodată el este influențat de cortex și activitatea nervoasă superioară, începutul și sfîrșitul prizei alimentare fiind un act voluntar. Totodată el primește informații referitoare la starea energo-nutrițională a organismului prin sistemul neuroendocrin difuz cu ajutorul neurotransmițătorilor monoaminergici și peptidergici. Hormonii și unii metaboliți participă și ei la informarea hipotalamusului. O parte a neurotransmițătorilor sînt dispuși pe „căi" demonstrate cu exactitate: căile catecolaminergice, dopaminergice, serotoninergice. Prezența altor neurotransmițători peptidergici a fost doar demonstrată la acest nivel.

Pentru înțelegerea rolului lor în reglarea comportamentului alimentar vom face o scurtă prezentare a *sistemului neuroendocrin difuz* (SNED) considerat azi ca cea de a treia componentă a sistemului nervos (416). El este

Scanned with OKEN Scanner

format din celule APUD*. Ambele secretă peptide și amine dotate cu proprietăți reglatorii, motiv pentru care au fost denumite reguline. Acestea acționează fie ca neurotransmițători (funcție neurocrină), fie ca hormoni (funcție endocrină), fie ca paracrine (hormoni locali sau cibernine), fie prin toate cele trei modalități.

Sistemul neuroendocrin difuz cuprinde (416):

— Diviziunea centrală, formată din celule endocrine și neuroendocrine (APUD) ale axului hipotalamo-hipofizar și epitalamo-pineal.

— Diviziunea periferică: alcătuită din celule APUD și non APUD din tiroidă, pancreas, paratiroidă, stomac, intestin, plămîn, medulară suprarenală, ganglioni simpatici, corpusculul carotidian, piele, tract urogenital.

Funcția de transductor neuroendocrin al hipotalamusului (fig. II.2.35) este realizată prin mecanismele monoaminergice și peptidergice, o parte din ele aparținînd sistemului neuroendocrin difuz (403, 416).

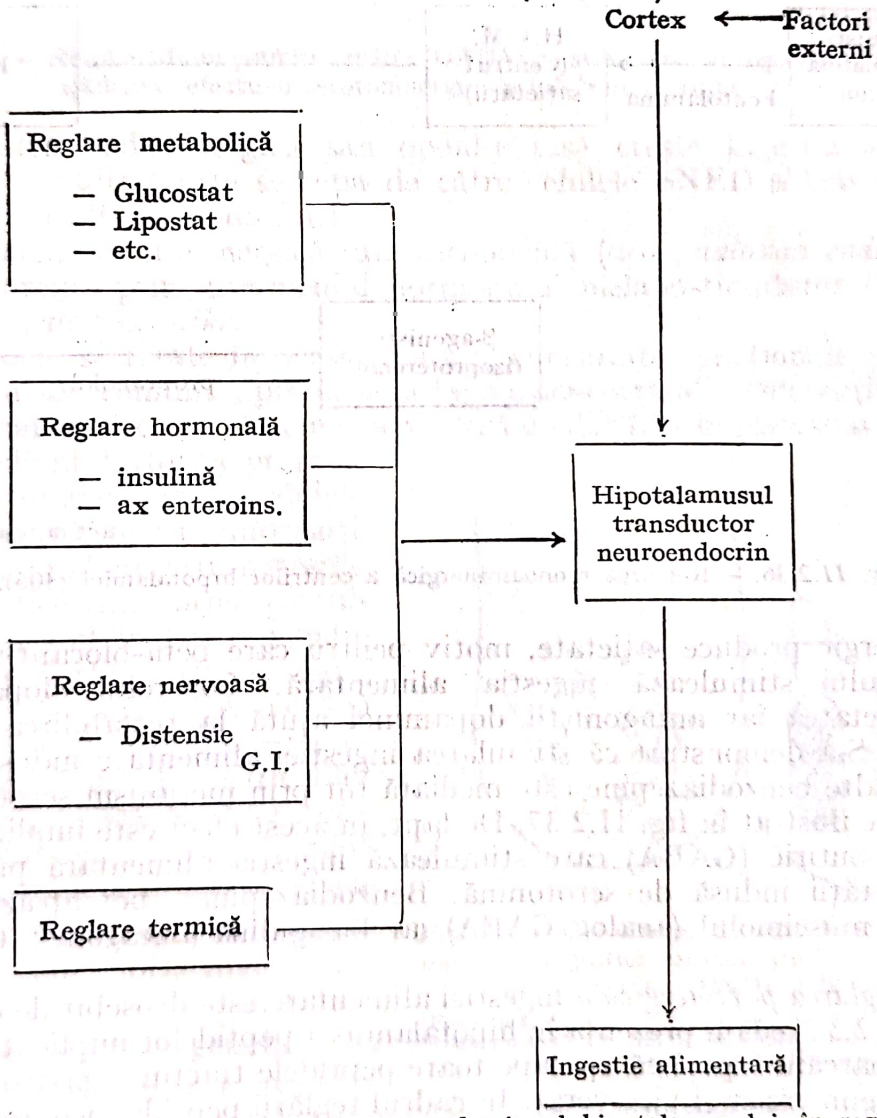


Fig. II.2.35. — Rolul de transductor neuroendocrin al hipotalamusului în reglarea ingestiei alimentare (403).

* APUD = *amino-precursor uptake and decarboxylation*.

c.1. *Reglarea monoaminergică* se efectuează prin control serotoninergic, alfa-adrenergic, beta-adrenergic și dopaminergic (fig. II.2.36). Agoniștii serotoninei produc anorexie. Sistemul alfa-adrenergic excită foamea prin inhibiția centrului sațietății din VMH, așa cum se observă la om după tratamentul îndelungat cu clonidină (activarea alfa-receptorilor adrenergici). Sistemul

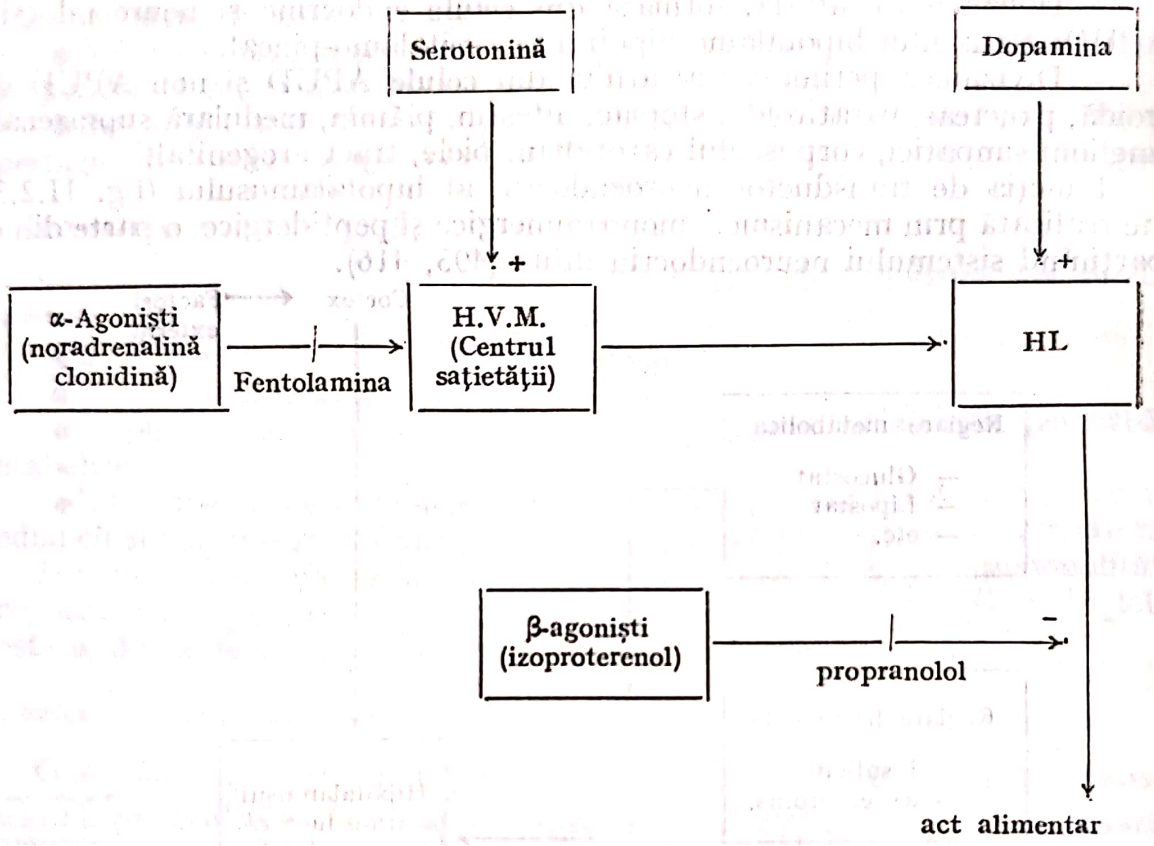


Fig. II.2.36. — Reglarea monoaminergică a centrilor hipotalamici (403).

beta-adrenergic produce sațietate, motiv pentru care beta-blocanții de tipul propranololului stimulează ingestia alimentară. Controlul dopaminergic induce sațietatea iar antagoniștii dopaminei ajută la restabilirea ingestiei alimentare. S-a demonstrat că stimularea ingestiei alimentare indusă de diazepam sau alte benzodiazepine este mediată tot prin mecanism serotoninergic așa cum este ilustrat în fig. II.2.37. De fapt, în acest efect este implicat acidul gama-aminobutiric (GABA) care stimulează ingestia alimentară prin suprimarea sațietății indusă de serotonină. Benzodiazepinele potențează efectul la fel ca și muscimolul (analog GABA) iar bicugulina (antagonist GABA) îl suprimă.

c.2. *Reglarea peptidergică* a ingestiei alimentare este deosebit de complexă În figura II.2.38 redăm prezența în hipotalamus a peptidelor implicate în acest proces. Remarcăm faptul că aproape toate peptidele tractului gastrointestinal sînt prezente în creier și vice-versa. În cadrul reglării peptidergice, rolul major este deținut de endorfine, colecistokinină, TRH, la care se adaugă bombexina, somatostatina și altele (403, 416).

Se postulează existența a două stări funcționale ale sistemului neuro-endocrin difuz: starea endorfinergică și endoloxonergică. Acestea reglează balanța energetică a organismului în felul următor (416).

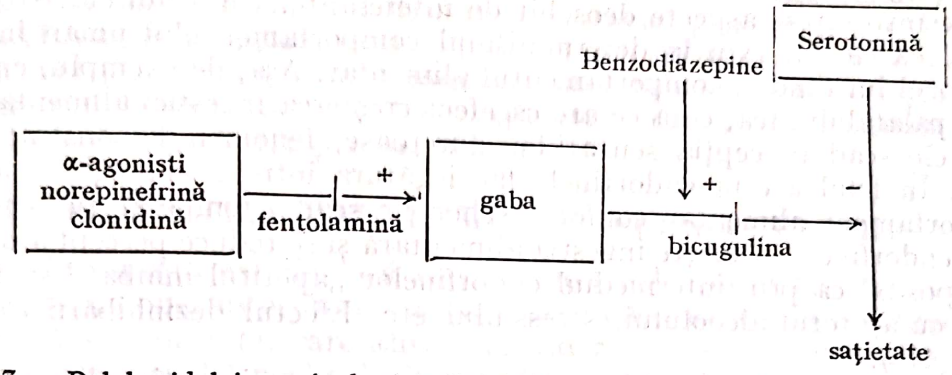


Fig. II.2.37. — **Rolul acidului γ-aminobutiric (GABA) ca stimulator al ingestiei alimentare prin scăderea efectului serotoninergic de inhibiție a foamei (403).**

— Starea endorfinergică sau opoid-indusă crește ingestia alimentară. Efectul este realizat prin secreția de către celulele SNED a beta-endorfinei, dymorfinei și alfa-neoendorfinei.

— Starea endoloxonergică sau anti-opoidă (sau *„naloxon endogen like"*) induce anorexia prin intermediul hormonului melanostimulator (MSH) și a peptidelor *calcitonin-like*.

Peptidele secretate în aceste două circumstanțe funcționale provin dintr-un precursor comun: „pro-opio-melano-calci-cortina". Diferențierea lui în produși finali se face de către aceeași celulă a SNED prin glicoxilare, amidare, acetilare, clivaj. Datorită proprietăților lor fundamentale, celulele SNED recepționează informații din mediu și în funcție de necesitățile energetice transformă precursorul în peptidul final care va induce o stare endorfinergică sau endoloxonergică. Așadar aceeași celulă are capacitatea să combine mesajele conservării și cheltuielilor energetice pe baza aceluiași precursor. Factorii cunoscuți pînă acum capabili să declanșeze cele două stări funcționale sînt: foamea, stress-ul, influențele sezoniere.

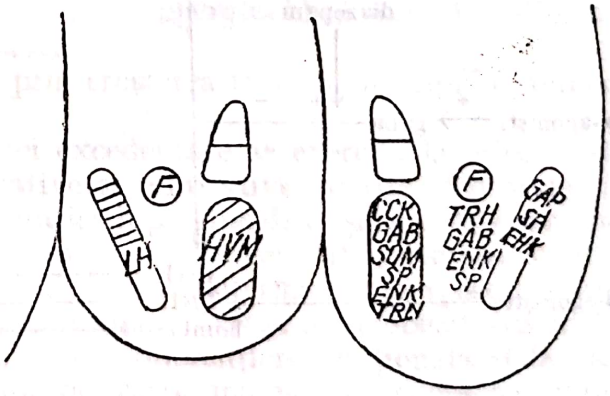


Fig. II.2.38. — Prezența peptidelor implicate în reglarea ingestiei alimentare în hipotalamusul ventromedian (HVM) și lateral (LH)

(F.=fornix; CCK.=colecistokinină; GAB.=γ – aminobutiric; SOM=somatostatin; SP. = substanța P; ENK = encefaline; TRH = factorul eliberator tirotropină) (403)

În obezitatea genetică la animale s-a demonstrat creșterea beta-endorfinelor în hipofiză și în sînge (421). Se postulează existența unor forme de obezitate umană produse de hiperactivitatea endorfinergică (beta-endorfina) care, la rîndul ei, este indusă de stress-ul psihic și stările depresive. Pe de altă

parte, beta-endorfina stimulează secreția insulinei și deci hiperfagia (421). Așa se poate explica hiperfagia indusă de *stress* și de abandonarea fumatului. Efectul este suprimat de naloxon, un antagonist al beta-endorfinei. Rolul endorfinelor în obezitate, și probabil în diabet, este încă în curs de explorare dar se întrezăresc aspecte deosebit de interesante. Unul din ele este legat de faptul că ele intervin în determinismul comportamentului uman în general, în cadrul lui fiind și comportamentul alimentar. Așa, de exemplu, endorfinele cresc palatabilitatea, ceea ce are ca efect creșterea ingestiei alimentare. Totodată ele scad percepția senzațiilor dureroase, fenomen demonstrat la obezi (421). În felul acesta endorfinele fac legătura între termoreglare, analgezie, comportament alimentar conform schemei: scade temperatura ambiantă→ cresc endorfinele → crește ingestia alimentară și se reduce percepția dureroasă. Este posibil ca prin intermediul endorfinelor „apetitul inhibat'' să fie dezinhibat cu ajutorul alcoolului, stress-ului etc. Efectul dezinhibării este hiperfagia (415).

Se cunosc și alte peptide ce intervin în reglarea ingestiei alimentare. Este vorba de colecistokinină, hormonul tireotrop (TRH), bombesină și somatostatină. Efectul lor principal este de inducere a saţietății. Se pare că în obezitate concentrația lor scade. Comportamentul lor în obezitatea umană este în curs de studiere.

În figura II.2.39 redăm interrelația substanțelor implicate în reglarea hipotalamică a ingestiei alimentare și deci în producerea obezității. Funcționalitatea lor se concepe astfel (403):

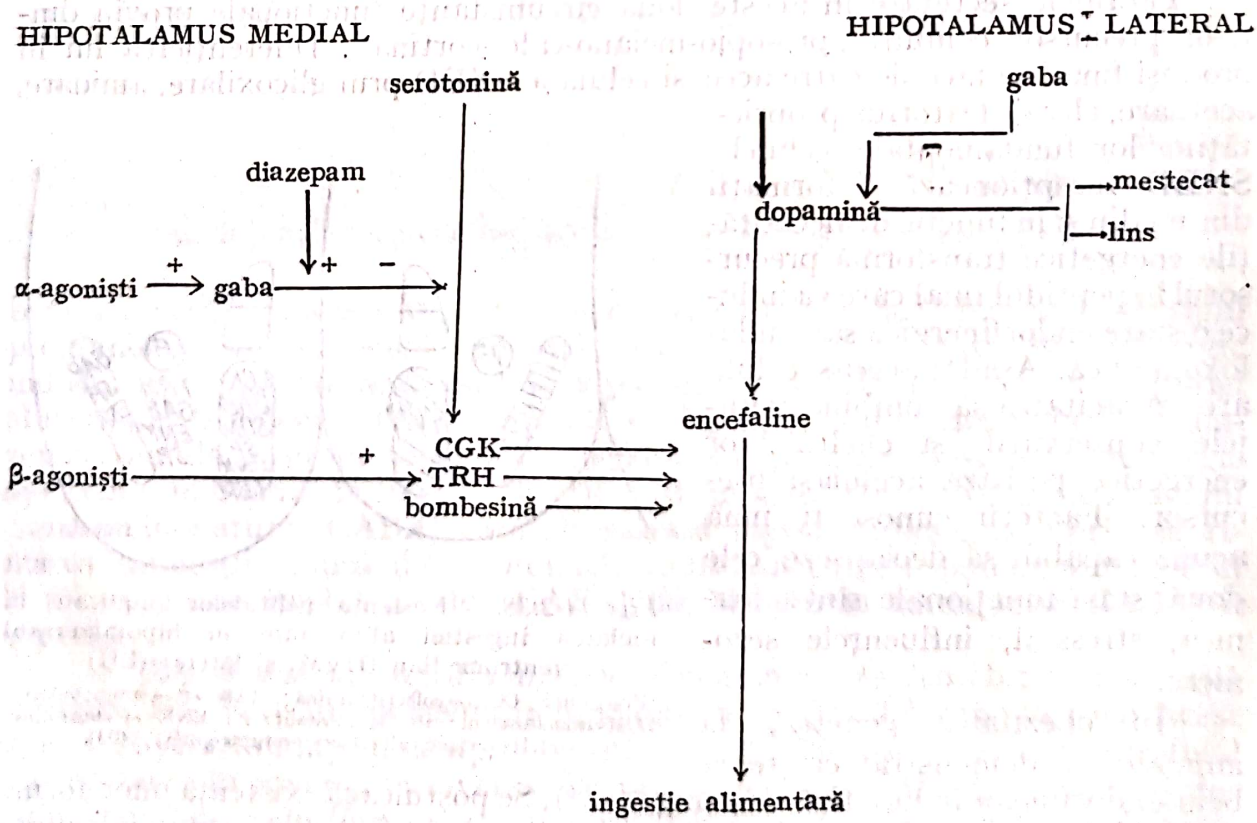


Fig. II.2.39. — Postularea interrelațiilor substanțelor implicate în reglarea hipotalamică a apetitului (403).

— foamea este declanşată prin mecanisme dopaminergice şi endorfinergice ce acţionează în hipotalamusul lateral;

— saţietatea este produsă prin impulsuri inhibitorii ce pleacă din hipotalamusul ventromedial prin mecanismul serotonină-colecistokinină şi mecanisme beta-adrenergice-hormon tireotrop. Adiţional generează neurotransmiţători GABA cu efect dublu: pe de o parte inhibă serotonina în hipotalamusul ventromedial (deci stimulează foamea), pe de altă parte inhibă dopamina în hipotalamusul lateral (deci produce saţietate). La apariţia saţietăţii mai participă bombesina, TRH şi somatostatina.

C. ROLUL ŞI EFECTELE PATOALIMENTAŢIEI EXCEDENTARE

Patoalimentaţia excedentară este în mod indubitabil un factor patogenetic major în obezitate. Majoritatea statisticilor atestă acest lucru. Este adevărat că sînt date (4) care afirmă prevalenţa crescută a obezilor normo-hipofagici care consultă medicul. Posibil să existe o astfel de situaţie dar să nu uităm că aceasta este o statistică „pasivă" furnizată pe baza datelor unui ambulator antiobezitate la care obezii se prezintă „controlat". Depistarea activă a obezilor prin investigaţii epidemiologice atestă prezenţa stărilor hiperfagice la majoritatea bolnavilor care devin, nu care sînt deja obezi. Această anomalie, alături de multe altele, caracterizează faza dinamică a obezităţii.

Modul de manifestare al comportamentului alimentar în obezitate va fi detaliat în capitolul următor. Dorim doar să subliniem faptul că alături de el, în creşterea ingestiei calorice sau în apariţia patoalimentaţiei excedentare un rol deloc neglijabil îl are disponibilitatea de alimente. Intră în joc deci factorii socio-economici pe care i-am menţionat.

Vorbim de patoalimentaţie excedentară ori de cîte ori un subiect ingerează :

— o alimentaţie normocalorică dar hiperglucidică sau hiperlipidică (lipide saturate sau hipercolesterolică);

— o alimentaţie hipercalorică prin creşterea tuturor principiilor alimentare (glucide, lipide, proteine).

Efectul nociv al patoalimentaţiei excedentare se exercită la orice vîrstă a omului, bineînţeles cu efecte calitative şi cantitative diferite. Am arătat în acest sens efectul patogen al alimentaţiei hiperglucidice şi/sau hipercalorice a femeii gravide atît asupra propriului său organism cît şi asupra fătului. Hiperinsulinismul fetal şi probabil alţi factori determină hiperplazia adipocitară. În continuare filiaţia cu mecanismele obezogene şi obezitatea însăşi este cunoscută. Reamintim cu acest prilej diferenţierea noţională şi faptică între „supranutriţia" nou-născutului de către mamă şi „supraconsumul" voluntar al copilului şi adultului (detalii: Cap. II. 2.5.D).

Depăşind perioada nou-născutului patoalimentaţia este nocivă pe aceeaşi linie a hiperplaziei adipocitare în tot cursul „perioadei vulnerabile" a ţesutului adipos (Cap. II.2.5) care am văzut că se extinde pînă în jurul vîrstei de 20 de ani sau — conform conceptului Roncari — persistă toată viaţa.

După această vîrstă patoalimentaţia excedentară facilitează hipertrofia sau dacă terenul este „hiperplazic", se va dezvolta o obezitate mixtă: hipertrofică şi hiperplazică.

Scanned with OKEN Scanner

Recent, Björntorp și școala sa (420) studiind dezvoltarea țesutului adipos la șobolan, ajung la concluzia că „perioada hiperplazică a adipocitelor este nelimitată în cursul vieții și că de fapt fiecare „cîștig ponderal" se caracterizează din punct de vedere histologic printr-o nouă fază de hiperplazie adipocitară ireversibilă. Secvențele sînt următoarele:

— Echilibrul energetic presupune și un echilibru cantitativ între adipoblast (celula stem), preadipocite și adipocite.

— Alimentația lipidică induce multiplicarea adipoblaștilor.

— Urmează începutul hipertrofiei adipocitare.

— La un „volum adipocitar critic", adipoblaștii se transformă în preadipocite.

— Preadipocitele se încarcă cu trigliceride.

— În final preadipocitele devin adipocite care au deci un număr crescut, realizîndu-se în consecință atît hipertrofia cît și hiperplazia. Curele de slăbire vor influența doar hipertrofia și nu hiperplazia.

Trebuie avut în vedere în permanență că mecanismele obezogene ale patoalimentației excedentare sînt cuplate cu mecanismele hiperlipoproteinemiante, diabetogene și aterogene. Coexistența lor la același bolnav este întîlnită cu o frecvență ce depășește cu mult o asociație întîmplătoare.

Asocierea patoalimentației excedentare cu alți factori de risc obezogen, în special cu cei ce reduc cheltuiala energetică (Ec) așa cum este sedentarismul, va avea un efect obezogen aditiv sau uneori chiar exponențial. În eventualitatea în care și factorul genetic este deosebit de penetrant este lesne de înțeles rapiditatea creșterii ponderale și a instalării obezității.

Pentru o mai bună înțelegere a mecanismelor obezogene legate de patoalimentația excedentară vom analiza pe scurt:

a) efectul alimentației hiperglucidice dar normocalorice;
b) efectul alimentației hiperlipidice — normocalorice;
c) efectul hipercalorismului global.

Detalierea acestor date a fost efectuată de noi în vol. I al lucrării noastre (p. 475).

a. EFECTELE ALIMENTAȚIEI HIPERGLUCIDICE-NORMOCALORICE

Efectele alimentației hiperglucidice-normocalorice asupra organismului sînt complexe. Vom considera distinct unele circumstanțe mai deosebite.

a.1. MODIFICĂRI METABOLICE ÎN CAZUL REALIMENTĂRII CU GLUCOZĂ DUPĂ O PERIOADĂ DE INANIȚIE

În cazul alimentației cu glucoză a unui organism aflat în inaniție de cîteva zile se produc modificări superpozabile celor din faza anabolică a funcției generale metabolice.

Prin intermediul axului enteroinsular (Cap. II.2.3.C.K.) și deci al incretinei se declanșează secreția de insulină care, alături de disponibilitatea crescută de glucoză, va produce următoarele modificări importante:

— Amplifică trigliceridogeneza, reduce lipoliza și crește activitatea LPL. Deoarece adipocitele sînt acum de volum redus — au o sensibilitate foarte accentuată la acțiunea insulinei.

— Reactivează biosinteza acizilor graşi în ficat, datorită creşterii activităţii acetil-CoA-carboxilazei, enzimei de clivaj a citratului şi a enzimelor generatoare de NADPH.

— Reduce mult oxidarea acizilor graşi şi cetogeneza la nivelul ficatului.

—Tot în ficat se stimulează glicogenogeneza şi gliceridogeneza graţie hiperactivităţii gliceril-acil-CoA-transferazei.

— Sinteza de VLDL în ficat este amplificată aşa încît, în prezenţa unei activităţi LPL crescute, *turnover*-ul lor şi al LDL (care se formează din VLDL) este accelerat.

— Glucoza este combustibilul energogen major pentru muşchi, fiind foarte probabilă în această circumstanţă o depresie funcţională a ciclului „AGL-glucoză".

a.2. EXCESUL ALIMENTAR DE GLUCIDE RAFINATE

Consumul excesiv de glucide rafinate sau suprarafinate, în special zahăr, chiar în cadrul unei alimentaţii normocalorice induce treptat întregul tablou al obezităţii hipertrofice şi/ sau mixte cu:

— hiperinsulinism şi rezistenţă crescută la acţiunea insulinei datorită anomaliilor receptorilor (Cap. II.2.7.A, b.7);

— amplificarea modificărilor metabolice descrise anterior;

— hiperlipoproteinemia de tip IV sau II b;

— creşterea sintezei endogene de acid palmitic, palmitoleic şi oleic;

— singură sau în asociaţie cu alţi factori de risc (genetic, *stress*, infecţiile virale virotice) alimentaţia hipersucrată are şi efect diabetogen.

a.3. EXCESUL ALIMENTAR DE AMIDON ŞI FIBRE ALIMENTARE

Spre deosebire de sucroză, amidonul consumat în exces alături de fibrele alimentare are efect benefic: hipocaloric, hipogliceridemiant, normoinsulinic. Nici una din modificările descrise în secţiunile „a.1" şi „a.2" nu se întîlnesc în cazul alimentaţiei de acest tip.

b. EFECTELE ALIMENTAŢIEI HIPERLIPIDICE-NORMOCALORICE

Alimentaţia hiperlipidică-normocalorică este realizată în special pe seama lipidelor saturate de origine animală bogate şi în colesterol.

După un prînz unic, bogat în astfel de lipide, se produc următoarele modificări:

— scăderea lipolizei trigliceridelor adipocitare;

— creşterea AGL-emiei pe seama acizilor graşi proveniţi din alimentaţie;

— creşterea activităţii LPL şi scăderea trigliceridlipazei ceea ce presupune incorporarea rapidă a AG din VLDL şi chilomicroni în ţesutul adipos. Într-adevăr, aşa cum s-a arătat (Cap. II.2.6.A), tipul acizilor graşi din adipocite este identic cu cel din alimentele ingerate;

— dintre modificările hepatice mai semnificative amintim creşterea activităţii glicerolfosfat-acid-transferazei, enzima cheie în esterificarea acizilor graşi cu alfa-glicerolfosfatul; prin amplificarea sintezei trigliceridelor se stimulează formarea VLDL care au o moleculă mai mică fiind deci mai lent catabolizabile decît VLDL cu moleculă mare (carbohidrat-induse);

Scanned with OKEN Scanner

— hipersecreția hepatică de VLDL în prezența unei activități LPL crescute explică *turnover*-ul crescut al VLDL și LDL dar și posibilitatea apariției hiperlipoproteinemiei tip IIa, IIb, IV.

c. EFECTELE ALIMENTAȚIEI HIPERCALORICE

Hipercalorismul global este aspectul cel mai frecvent întîlnit în cadrul patoalimentației excedentare. Se pot deosebi variante cantitative (moderat, intens sau excesiv hipercalorice) și calitative (predominanța zaharurilor rafinate, a lipidelor saturate sau a colesterolului). Acestea sînt ingerate în perioade de lungă sau scurtă durată sub forma unor mese fracționate sau destul de des sub forma unor prînzuri unice dar copioase. Este deosebit de importantă asocierea lor cu consumul crescut de alcool și cafea alături de fumat.

Modificările produse de hipercalorismul global prezintă următoarele particularități:

— Hiperinsulinismul este mai marcat dacă în alimentație domină zaharurile fine.

— Aminoacizii proveniți din proteine — în special leucina, valina, izoleucina — au efect insulinosecretor, fiind implicați și în sinteza de colesterol.

— Frecvența meselor în cadrul alimentației hipercalorice are o importanță deosebită; Bray (3) demonstrează că un prînz unic hipercaloric — spre deosebire de prînzuri fracționate dar hipocalorice per ingestie — produce creșterea sintezei de trigliceride în adipocite și ficat (crește activitatea glicerolfosfatdehidrogenazei). Se afirmă că masa țesutului adipos este invers proporțională cu frecvența meselor, bineînțeles în cadrul hipercalorismului global.

— Cafeaua produce la obezi un hiperinsulinism marcat.

— Alcoolul ar avea efecte obezogene multiple: în primul rînd produce hiperfagie prin dezinhibiția „apetitului reținut", în al doilea rînd produce modificări care la rîndul lor sînt nocive. Este vorba de: creșterea catecolaminelor, a glucocorticoizilor, de stimulare a sintezei acizilor grași, trgliceridelor, colesterolului, VLDL, a formării de acid uric și lactat. Totodată inhibă activitatea LPL și calea gluconeogenezei apărînd cunoscuta hipoglicemie alcoolică care stimulează ingestia calorică. Iată deci că este vorba de un veritabil cerc vicios declanșat și întreținut de alcool în cadrul hipocalorismului global.

Este interesant de precizat faptul — deja amintit — că în cazul unei ingeste hipercalorice organismul „preferă" stocarea energiei pe seama lipidelor alimentare și nu a glucidelor. Este adevărat că glucidele au un efect mai pronunțat asupra aparatului reglator (hiperinsulinismul) dar în final organismul are o capacitate limitată de a le depozita. Identitatea acizilor grași adipocitari cu cei alimentari este cea mai elocventă dovadă că lipidele alimentare sînt mai obezogene decît glucidele.

D. SCĂDEREA CHELTUIELILOR ENERGETICE

Scăderea cheltuielilor energetice în anumite forme de obezitate se realizează prin (422):

a) Scăderea metabolismului bazal (contestată de unii).

Scanned with OKEN Scanner

b) Reducerea activității dinamice specifice sau a termogenezei indusă de alimentație*.

c) Sedentarism, care scade Ec dar perturbă și rolul reglator pe care în mod normal activitatea musculară îl are asupra metabolismului și activării sistemului nervos simpatic (probabil și SNED). Este vorba de „teoria kinetotrofică" a obezității (419).

d) Reducerea rolului țesutului adipos brun. În ultimii ani s-a demonstrat la animale, și mai puțin la om, că țesutul adipos brun are capacitatea de a „arde" excesul de calorii provenite din alimentație. El este puternic inervat de sistemul nervos simpatic care, în caz de supraalimentație sau efort fizic, îi induce hiperactivitatea funcțională. Se consideră că în obezitate tipul brun al țesutului adipos este afectat, el nereușind să producă consumul excesului de calorii (417).

Sub aspect molecular reducerea cheltuielilor energetice în obezitate se explică parțial prin perturbarea ciclurilor inutile și reducerea activității pompei sodice (Capitolul II.2.3.F.c.). Aceste anomalii explică reducerea cheltuielilor energetice „facultative" (*Luxuskonsumption*, energia disipată) cît și incapacitatea organismului obez de a-și autoregla reciproc energia ingerată la cea cheltuită sau de a-și adapta cheltuielile energetice la ingesta energetică (423).

Bazați pe aceste fapte, unii autori consideră că anomaliile metabolice descrise ar fi *primum movens* în obezogeneză. Ele se însoțesc de reducerea Ec și implicit de dezechilibrul energetic care apoi se amplifică în cadrul unui cerc vicios (421). Noi considerăm că ele trebuie interpretate corelativ cu creșterea ingestei energetice.

★

Capitol fascinant al patologiei metabolice, etiopatogenia obezității nu este încă perfect elucidată deși progresele ultimilor ani sînt incontestabile. Ca atare lipsește și corolarul terapeutic specific. Este însă clar, din cele prezentate pînă acum, că mecanismele obezogene sînt multiple. Acțiunea lor poate fi simultană, asincronă sau asimetrică sub raportul intensității. Rezultă deci forme variate de boală care în parte au și o corespondență clinică distinctă.

BIBLIOGRAFIE

1. GOLDMAN R. F. — În: „Obesity in Prospective" (ed. Bray G.) Fogarty Internat. Center DHEW Publ. nr. 75, 708 vol. II, partea a 2-a, 1976, p. 119.
2. WHIPP B. J. — Ibidem, p. 121.
3. BRAY G. A. — The Obese Patient, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1976.
4. LACATIS D., CREȚEANU GH. — Obezitatea, Edit. Junimea, Iași, 1978.
5. O.M.S. — F.A.O. — Manuel sur les lésions nutritionnells de l'homme, Genève, 1974, p. 28, 61
6. BACIU I. — Fiziologie, Edit. didactică și pedagogică, București, 1970.
7. MINCU I. — Tratat de dietetică, Edit. medicală, București, 1974.
8. GONȚEA I. — Alimentația rațională a omului, Edit. didactică și pedagogică, București, 1970.
9. KEYS A., TAYLOR H. L., GRANDE F. — *Metabolism*, 1973, 22, 579.
10. HALMAGYI D. F. și colab. — *Surgery*, 1974, 75, 763.

* Există tendința de a considera acești doi termeni sinonimi (422).

11. NELSON R. A. și colab. — *J. Amer. med. Ass.*, 1973, 223, 627.
12. BRAY G. A. — *Lancet*, 1969, *ii*, 397.
13. CURTIS D. E., BRADFIELD R. B. — *Amer. J. clin. Nutr.*, 1971, 24, 1410.
14. MOCELLIN R., RUTENFRANZ J. — *Acta Paedis (Uppsala)*, suppl., 1971, 217, 77.
15. BULLEN B. A., REED R. B., MAYER J. — *Amer. J. clin. Nutr.*, 1964, 14, 211.
16. QUAADE F. — În: „Energy Balance in Man" (ed. Apfelbaum M.), Masson et Cie, Paris, 1973, p. 135.
17. MILLER Z. S., MUMFORD P. — În „Energy Balance in Man". (ed. Apfelbaum M.), Masson et Cie, Paris, 1973, p. 195.
18. SIMS E.A.H. și colab. — *Trans. Ass. Amer. Phycns*, 1968, 81, 153.
19. SIMS E. A. H. și colab. — *Proc. Progr. Horm. Res.*, 1973, 29, 457.
20. MILLER D. S. — Ibidem 1, 137 — 143.
21. APFELBAUM M. — Ibidem 1, p. 145 — 155.
22. GOLDMAN R. F. și colab. — Ibidem 1, p. 165 — 186.
23. NICOLAIDIS D. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1976, *26*, 39, 2635.
24. FORBES G. B., REINA J. C. — *Metabolism*, 1970, 19, 653.
25. BRAY G. A., CAMPFIELD A. — *Metabolism*, 1975, 24, 98.
26. BADIU GH., TEODORESCU EXARCU I. — În: „Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos", Edit. medicală București, 1978, p. 646.
27. BITMAN E. — În: „Cibernetică și biologie", Edit. științifică, București, 1974, p. 205.
28. SUTIN J. — Ibidem 1, p. 1 — 13.
29. NANCE D. M., PANKSEPP J. — Ibidem 1, p. 13.
30. SMITH G. P. — Ibidem 1, p. 19.
31. STELLAR E. — Ibidem 1, p. 31.
32. JORDAN H. A. — Ibidem 1, p. 35.
33. WOOLEY O. W., WOOLEY S. C. — Ibidem 1, p. 49.
34. LEVITZ L. S. — Ibidem 1, p. 63.
35. RODIN J. — Ibidem 1, p. 61.
36. GRINKER J. A. — Ibidem 1, p. 73.
37. LEIBOWITZ S. F. — În: „Hunger — Basic Mechanism and Clinical Implication" (ed. Novin D., Wyrwicka W., Bray G. A.), Raven Press, New York, 1976, p. 1 — 19.
38. STRINCKER E. M., ZIGMOND M. J. — Ibidem. 37, p. 19 — 33.
39. HOEBEL B. G. — Ibidem 37, p. 53.
40. GROSSMAN S. P. — Ibidem 37, p. 51.
41. FONBERG E. — Ibidem 37, p. 61.
42. LE MAGNEN J. — Ibidem 37, p. 89.
43. HARPER A. E. — Ibidem 37, p. 103.
44. SULLIVAN A. V., TRISCARI J. — Ibidem 37, p. 115.
45. BOOTH D. A., TOATE F. M., PLATT S. V. — Ibidem 37, p. 127.
46. OOMURA Y. — Ibidem 37, p. 145.
47. MARPAZZI M. A. — Ibidem 37, p. 171.
48. WOLGIN D. L., CYTAWA J., TEITELBAUM P. — Ibidem 37, p. 179.
49. WYRWICKA W. — Ibidem 37, p. 203.
50. BERNSTEIN I. L. — Ibidem 37, p. 219.
51. KEESEY R. E. și colab. — Ibidem 37, p. 243.
52. NANCE D. M., GORSKI R. A., PANKSEPP J. — Ibidem 37, p. 257.
53. WOODS S. C., PORTE D. J. — Ibidem 37, p. 273.
54. RUSSEK M. — Ibidem 37, p. 327.
55. SMITH G. P., GIBS J. — Ibidem 37, p. 349.
56. NOVIN D. — Ibidem 37, p. 357.
57. DAVIS J. D., COLLINS B. J., LEVINE M. W. — Ibidem 37, p. 395.
58. RODIN J. — Ibidem 37, p. 409.
59. MOGENSON G. J. — Ibidem 37, p. 473.
60. LE MAGNEN J. — În: „Regulation of Energy Balance in Man" (ed. Jequier E.), Médicine et Hygiene, 1975, p. 1 — 3.
61. DULAX R., RABE E., CABANAC M. — Ibidem 60, p. 27.
62. APFELBAUM M., REINBERG A., LACATIS D. — Ibidem 60, p. 22.
63. PITTET Ph. și colab. — Ibidem 60, p. 38.

Scanned with OKEN Scanner

II.3. TABLOUL CLINIC. FORME CLINICE ŞI ETIOPATOGENETICE. DIAGNOSTICUL OBEZITĂŢII

II.3.1. INTRODUCERE

Examenul clinic al bolnavului obez are ca scop în primul rînd diagnosticul corect al obezității, în al doilea rînd etichetarea formelor și tipurilor clinice, histologice, etiologice sau evolutive, și, în al treilea rînd, stabilirea complicațiilor, asociațiilor morbide pentru care obezitatea este considerată ca un factor de risc.

După cum se remarcă, obiectivele sînt complexe, ceea ce ne avertizează de la început că în fața unui obez „cîntărirea" este doar o cărămidă ce contribuie la edificiul diagnosticului complet și corect.

În mod neîndoielnic, examenul clinic și paraclinic al unui obez prezintă o serie de particularități. Acestea sînt date de necesitatea efectuării unei anchete alimentare și genetice mai detaliate, de stabilirea regimului cinematozic, a bilanțului energetic, a tipului celular, pentru a enumera doar cîteva aspecte. Adăugăm că de cele mai multe ori este necesară cooperarea cu alte specialități: ginecologia, endocrinologia, psihiatria, neurologia, pediatria sau cu subspecialitățile medicinii interne: cardiologia, pneumologia, reumatologia, gastroenterologia, hepatologia.

Toate acestea sînt necesare pentru o „evaluare" cît mai completă și corectă a obezului în vederea instituirii unei terapii adecvate.

II.3.2. EXAMENUL CLINIC ȘI PARACLINIC AL BOLNAVULUI OBEZ

Examenul clinic al bolnavului obez se desfășoară după regulile clasice, păstrînd particularitățile respective impuse de factorii metabolici și nutritivi ai bolii. Vom analiza deci: motivația consultului medical, antecedentele eredocolaterale, antecedentele persoanei, ancheta alimentară, istoricul bolii. Acestea fac parte din anamneză, după care urmează examenul fizic.

Scanned with OKEN Scanner

A. MOTIVAȚIA CONSULTULUI MEDICAL

În eventualitatea în care obezul se prezintă singur la medic, este interesant motivul care îl determină la acest pas. Sînt posibile următoarele:

— obezitatea este asociată cu una din bolile ce vor fi descrise în cap. II.4 și de fapt aceasta îl determină să consulte medicul;

— cîștigul ponderal a modificat condiția estetică a bolnavului;

— bolnavul are o educație sanitară ridicată, cunoaște efectul nefast al obezității și se prezintă singur la medic, deși practic nu are nici o acuză;

— bolnavul este depistat activ ca obez și se prezintă la medic în cadrul dispensarizării, cu sau fără acuze.

Practica medicală curentă confirmă frecvența crescută a primelor două eventualități și din păcate raritatea ultimelor două, în special dacă obezul nu are acuze subiective.

B. ANTECEDENTELE EREDOCOLATERALE. ANCHETA GENETICĂ

Se va efectua arborele genealogic cu mare atenție. Aceasta va trebui să cuprindă minimum 2 — 3 generații. Referințele vor fi legate nu numai de obezitate, ci și de diabetul zaharat, hiperlipoproteinemie, gută, manifestări clinice ale aterosclerozei, hipertensiunea arterială.

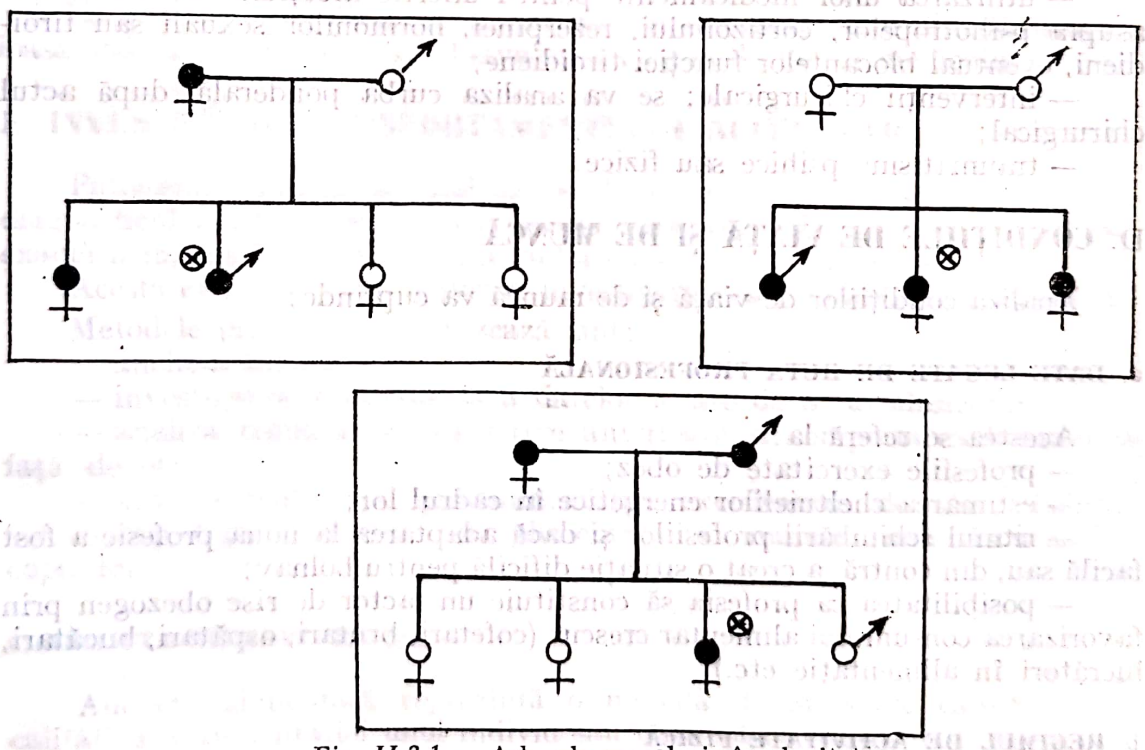


Fig. II.3.1. — Arborele genealogic în obezitate.

Screening-ul familial va fi obligator în cazul fiecărei obezități nou depistate.

În fig. II.3.1., redăm unele aspecte de arbore genealogic la bolnavi obezi.

C. ANTECEDENTELE PERSONALE

a. FIZIOLOGICE

Investigarea anamnestică a datelor legate de pubertate, apariția și dezvoltarea ciclului menstrual, viața sexuală, instalarea menopauzei și a andropauzei sînt obligatorii.

Deosebit de importante sînt relațiile furnizate de obez cu privire la nașteri: număr, greutatea nou-născutului (atenție la macrosomi). Semnificative sînt și informațiile legate de perioada de lactație (cantitate, durată). Este obligatoriu să ne informăm despre cîștigul ponderal al femeii în timpul sarcinii și imediat după naștere pe toată perioada lactației.

b. PATOLOGICE

Investigarea antecedentelor patologice se va referi la:

— toate bolile obezului — dar mai ales cele endocrine, ale sistemului nervos central sau psihice. Se va nota exact apariția și evoluția lor, precum și tratamentele efectuate;

— patologia legată de sarcină: avorturi, disgravidie, naștere cu complicații;

— utilizarea unor medicamente pentru diferite afecțiuni. Se va insista asupra psihotropelor, cortizonului, rezerpinei, hormonilor sexuali sau tiroidieni, eventual blocantelor funcției tiroidiene;

— intervenții chirurgicale; se va analiza curba ponderală după actul chirurgical;

— traumatisme psihice sau fizice.

D. CONDIȚIILE DE VIAȚĂ ȘI DE MUNCĂ

Analiza condițiilor de viață și de muncă va cuprinde:

a. DATE LEGATE DE RUTA PROFESIONALĂ

Acestea se referă la:

— profesiile exercitate de obez;

— estimarea cheltuielilor energetice în cadrul lor;

— ritmul schimbării profesiilor și dacă adaptarea la noua profesie a fost facilă sau, din contră, a creat o situație dificilă pentru bolnav;

— posibilitatea ca profesia să constituie un factor de risc obezogen prin favorizarea consumului alimentar crescut (cofetari, brutari, ospătari, bucătari, lucrători în alimentație etc.).

b. REGIMUL DE ACTIVITATE FIZICĂ

Investigarea regimului de activitate fizică este de o importanță deosebită:

— în calcularea cheltuielilor energetice;

— pentru stabilirea condiției terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Analiza regimului cinematozic se va referi la:
— activitatea fizică în cadrul exercitării profesiunii;
— activitatea fizică practicată în familie: spălat, călcat, alte îndeletniciri;
— modul de a petrece timpul liber: sedentar sau activ;
— practicarea unor sporturi de performanță și modul în care s-a produs abandonarea lor; se va urmări curba ponderală în această circumstanță;
— practicarea unor activități sportive: turism, jocuri sportive etc.;
— investigarea unor perioade de sedentarism „forțat": imobilizare la pat în caz de fracturi sau alte boli, lipsa sau „criza de timp" a oamenilor foarte ocupați în cadrul profesiunii etc.

c. TIPUL COMPORTAMENTAL

Analiza tipului comportamental se referă la:
— conduita și atitudinea bolnavului în familie și societate;
— ambianța sau „confortul" psihic de la locul de muncă;
— investigarea situațiilor stressante din familie, societate, profesie; comportarea subiectului în timpul conducerii automobilului, care am arătat că este o situație microstressantă. În acest sens, observația ne arată mulți conducători auto amatori care solicită consum alimentar la scurtă vreme după ce s-au instalat la volan.

De cele mai multe ori, obținerea acestor informații este dificilă, anevoioasă, datorită necooperării bolnavului sau lipsei de tact a medicului.

E. INVESTIGAREA COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

Patogeneza obezității fiind în esență o problemă de bilanț energetic, diagnosticul corect al acestei boli este de neconceput fără o evaluare cît mai exactă a ingestiei alimentare și a factorilor care o perturbează.

Acesta este obiectivul major al investigării comportamentului alimentar.

Metodele prin care se realizează sînt:
— ancheta alimentară;
— investigarea anamnestică a datelor legate de actul alimentar;
— analiza regimurilor restrictive anterioare și comportarea bolnavului față de ele;
— analiza motivației patoalimentației excedentare de către bolnav;
— investigarea modului de alimentație al mamei, nou-născutului și copilului.

a. ANCHETA ALIMENTARĂ (22)

Ancheta alimentară reprezintă o metodă de apreciere cantitativă și calitativă a alimentației unui individ sau unei colectivități.

Obiectivele ei sînt:
— determinarea ingestiei calorice (media zilnică);
— determinarea compoziției hranei în factori nutritivi;
— investigarea modalităților de prelucrare a alimentelor;

— stabilirea aspectelor economice ale alimentației, raportate la individ sau familie.

Metodele de realizare a anchetei alimentare sînt (22):

— studiul statistic al disponibilităților alimentare a unei populații;
— studiul pe grupe sociale omogene sau pe instituții;
— ancheta familială;
— ancheta individuală.

Fiecare metodă are avantaje și dezavantaje. Așa cum este firesc, în practica medicală curentă se va utiliza ancheta individuală. Aceasta studiază consumul individual de alimente. Se cunosc mai multe posibilități de realizare.

a.1. METODA PRIN CÎNTĂRIRE

Apreciază exact cantitatea de alimente intrată în componența meniului [1], cantitatea din fiecare fel de mîncare obținut, cantitatea fiecărei porții real consumate etc. Toate acestea se vor nota pe o fișă, care apoi va fi prelucrată și calculată.

a.2. METODA CARNETELOR SPECIALE DE MENAJ

Aceasta se folosește în special cînd gospodina dispune de timpul necesar să noteze alimentele consumate de către membrii familiei sale.

a.3. METODA CHESTIONARULUI SCRIS SAU VERBAL

Este și ea destul de laborioasă, necesitînd 40 — 60′. Trebuie să se desfășoare după proceduri și întrebări standard combinate cu întrebări „cheie" prin care se verifică exactitatea răspunsurilor.

Rezultatele anchetelor alimentare la obezi sînt extrem de variate, fenomen pe care îl explicăm prin lipsa unei metode standard, cît și prin lipsa unui eșantion unitar de obezi. Așa cum am amintit, sînt statistici (2) care demonstrează că din 80% din obezii care consultă medicul au o ingestă calorică sub normele raționale (!), cel mai adesea și nerațional compusă. Perfect adevărat. Dar acestea sînt cazuri de obezitate stabilizate, rezistente la tratament, cu repetate „cure" de slăbire în antecedente. Extinderea anchetei în perioada de „constituire" a obezității ne relevă însă o ingestă calorică crescută. Din acest motiv, extrapolarea unei statistici de ambulator sau clinică la marea masă a obezilor și afirmarea că 80% dintre aceștia se îngrașă consumînd un regim hipocaloric, este cel puțin o greșeală.

Majoritatea datelor din literatură demonstrează creșterea ingestiei calorice la obezi (1). Rezultatele noastre confirmă acest lucru (cap. II.5).

Dacă ancheta alimentară este verbală, putem asista la situații contradictorii determinate de subiectivismul obezului și de condiția sa intelectuală. Astfel, bolnavul afirmă că ... „a mîncat normal", deși ingestia a fost evident

[1] Alimentele se cîntăresc gata de gătit, deci după ce au trecut prin etapa de prelucrare preliminară.

hipercalorică. Nivelul său precar de cultură medicală nu i-a permis să interpreteze corect caloriile ingerate. Alteori, bolnavul este necooperant, furnizîndu-ne rezultate false.

b. ACTUL ALIMENTAR ŞI COMPORTAMENTUL ALIMENTAR

Obţinerea prin anamneză a datelor legate de actul ingestiei alimentare este o componentă indispensabilă în stabilirea comportamentului alimentar. Prin dialogul cu obezul, medicul trebuie să elucideze părţile componente descriptive ale actului alimentar, aşa cum a fost descris în cap. II.2.3. A.e.

La un obez, în cadrul unui comportament alimentar abuziv, se vor depista următoarele:

b.1. MODIFICAREA PRIZEI ALIMENTARE

La un obez, în perioada de constituire a obezităţii, se constată:

— prize alimentare hipercalorice;

— numărul prizelor alimentare este mai redus, de regulă două mese copioase pe zi. Nu există unanimitate de păreri asupra existenţei acestui fenomen, deoarece sînt mulţi obezi la care numărul prizelor alimentare se ridică la 3—5/zi;

— în felul acesta, timpul dintre prize creşte;

— timpul acordat pentru fiecare priză alimentară este mai mare decît la normoponderali, deşi obezul este tahifagic, masticînd cu repeziciune şi „comandîndu-şi" o deglutiţie precipitată. Este aspectul tipic foarte bine cunoscut al oamenilor care mănîncă „cu poftă" şi tot ceea ce mănîncă „le cade bine".

b.2. MODIFICAREA UNOR CONSTANTE FIZIOLOGICE ŞI PSIHOLOGICE

Anamnestic, se constată că, deşi are preferinţă pentru anumite alimente, foamea lui este atît de mare încît dacă nu dispune de alimentul preferat îl poate înlocui cu altul, fără a-i simţi lipsa.

În general, obezul hiperfagic este „dispus" oricînd la o nouă priză alimentară, deşi constant el are o medie redusă a frecvenţei prizelor. Momentele tensionale, stressante, constituie pentru obez tot atîtea circumstanţe în care foamea îi reapare şi deci creşte ingestia calorică.

b.3. ACTIVITĂŢI CORELATE CU PRIZA ALIMENTARĂ

De regulă, obezul este atît de preocupat de priza alimentară încît se dezinteresează de orice altă activitate care o precede (plimbat, citit etc.) sau care se desfăşoară odată cu ea. Aproximativ la o oră de la încetarea unei prize, obezul este în aşteptarea prizei următoare. Aşteptarea se transformă adeseori într-o stare de tensiune, irascibilitate, lipsa puterii de concentraţie, care se accentuează treptat pînă în momentul „aşezării" la masă. Fenomenele se atenuează şi dispar pe măsură ce bolnavul ingerează alimentele.

Scanned with OKEN Scanner

b.4. INFLUENȚA STIMULILOR EXTERNI

S-a demonstrat că foamea și saţietatea sînt afectate la obez în așa fel încît în anumite situaţii, stări sau stimulări externe foamea este exagerată, iar mecanismul saţietăţii este întîrziat și ineficient.

Totodată se constată la obez o preocupare crescută pentru asigurarea disponibilităţii și accesibilităţii crescute la alimente. Îi place să „facă aprovizionarea", să „aibă rezerve", iar acasă este în permanenţă „cu ochii" în frigider sau în cămară.

Modificarea orarului mesei, a locului unde de regulă se desfășoară priza alimentară sau prezenţa altor persoane decît cele obișnuite nu îl afectează pe obez. Din contră, sînt situaţii în care modificarea anturajului îi facilitează creșterea ingestiei alimentare; de exemplu, un obez hiperfagic „supravegheat" de familie pentru a-și limita consumul alimentar va „scăpa" de sub control în cazul în care la masă sînt persoane străine, în faţa cărora nu se jenează să ingereze după intensitatea foamei și a apetitului său.

Caracteristicile organoleptice pozitive, apetisante ale alimentelor îl stimulează pe obez mai mult decît pe normoponderal. Dacă acestea nu sînt înzestrate cu aceste calităţi (lipsa aspectului, mirosului sau gustului plăcut), obezul le va consuma ca și cum nu observă diferenţa. Rareori se constată la obezul hiperfagic repulsie pentru anumite alimente.

În cazul obezităţilor normo-hiperfagice, nu se întîlnește nici o modificare din cele descrise anterior. De regulă, este vorba de obezităţi „statice" la care s-au încercat repetate regimuri restrictive cu eficienţă redusă urmate de reascensiunea curbei ponderale (obezitatea iatrogenă).

c. INVESTIGAREA REGIMURILOR RESTRICTIVE ANTERIOARE

Investigarea existenţei regimurilor restrictive anterioare se referă la:
— tipul caloric al regimului (număr calorii/zi);
— tipul nutritiv-proteic al regimului;
— durata regimului;
— respectarea regimului și pe ce durată;
— variaţia curbei ponderale în această perioadă;
— factori care au decis suspendarea regimului restrictiv;
— tipul caloric și nutritiv al alimentaţiei după abandonarea regimului restrictiv;
— variaţia curbei ponderale după abandonarea regimului restrictiv;
— numărul regimurilor restrictive și perioada în care au fost aplicate;
— motivaţia aplicării primului regim restrictiv și a celor următoare;
— atitudinea bolnavului faţă de acest regim;
— toleranţa bolnavului la ingesta alimentară hipocalorică.

Demonstrarea documentată și fidelă (din partea bolnavului) a unor astfel de perioade este importantă în special pentru stabilirea conduitei terapeutice actuale.

Scanned with OKEN Scanner

d. ANALIZA MOTIVAȚIEI COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR DE CĂTRE BOLNAV

Este poate partea cea mai delicată a anamnezei, soldată de regulă cu rezultate infructuoase. Se pot întîlni următoarele situații:

— Obezul recunoaște comportamentul alimentar abuziv, dar nu îl poate explica în nici un fel.

— Bolnavul recunoaște viciul comportamental față de ingestia alimentară, motivîndu-l prin plăcerea deosebită de a mînca; medicul va căuta în aceste cazuri ce „marchează" bolnavul sau, cu alte cuvinte, de ce se refulează „în mîncare"? Analiza factorilor psihologici este acum deosebit de utilă.

— În alte cazuri, ingestia alimentară crescută este motivată prin simpla disponibilitate și accesibilitate crescută la alimente. De regulă, în aceste cazuri intervine și plăcerea de a mînca.

— Alteori, bolnavul afirmă că el nu recunoaște nici un pericol în existența obezității și a comportamentului alimentar abuziv. Acești bolnavi nu consultă medicul decît în cazuri rare (apariția complicațiilor). Aici se întîlnesc și cele mai frecvente eșecuri terapeutice.

— Situații de-a dreptul dramatice se întîlnesc la bolnavii sau bolnavele la care hiperfagia și obezitatea apar legate de circumstanțe patologice bine definite. Obezitățile secundare, în special cele hipotalamice sau *post-partum*, *post-avortum*, de menopauză oferă exemplele cele mai elocvente în acest sens. Aici, obezii recunosc vicierea comportamentală, luptă împotriva ei, dar de cele mai multe ori cu eforturi tantalice.

— Nu arareori întîlnim obezi care nu recunosc existența comportamentului alimentar abuziv decît în trecut. Afirmația poate fi reală, și în acest caz sîntem în fața unei obezități constituite, „statice". În alte cazuri, bolnavul disimulează hiperfagia, mănîncă „fraudulos" și nu cooperează faptic la măsurile terapeutice. Această ultimă eventualitate trebuie bine verificată și oricum, în fața unui eșec terapeutic nu trebuie să atribuim obezului „vina" pentru aceasta, cînd în realitate medicul este responsabilul staționării ponderale, datorită unei anamneze alimentare deficitare.

— La toți obezii trebuie să investigăm gradul educației sanitare, în ce măsură sînt conștienți de pericolul, agresivitatea și consecințele obezității. Legat de aceasta, se conturează și premisele cooperării lui la actul terapeutic.

e. INVESTIGAREA MODULUI DE ALIMENTAȚIE A GRAVIDEI, NOU-NĂSCUTULUI ȘI COPILULUI

În datele prezentate la capitolul II.2., considerăm că am oferit suficiente argumente pentru ca investigarea modului de alimentație al gravidei, nounăscutului (sugarului) și copilului să devină rutiniere în examenul clinic al unui obez. Fără îndoială că nu este ușor pentru o mamă să-și amintească, în primul moment, detaliile alimentației din acea perioadă. Medicul o poate ajuta prin întrebări privind tipul preferinței dulciurilor, grăsimilor etc. „Cît v-ați îngrășat în perioada de sarcină"? „Dar în timp ce alăptați"?

F. ISTORICUL BOLII

a. DEBUTUL OBEZITĂȚII

O parte din obezi corelează exact apariția hiperfagiei cu unul din factorii etiologici sau de risc obezogen descriși în cap. II.2.4. Cele mai cunoscute și frecvente „momente" obezogene sînt (1): căsătoria, modificarea modului de viață prin începerea profesiunii, abandonarea sportului sau reducerea regimului de activitate fizică, tratamentul cu anticoncepționale, sarcina sau avorturile, menopauza.

În alte cazuri, bolnavul nu poate preciza nici măcar cu aproximație de cînd a început să devină hiperfagic și să cîștige ponderal. Mai citățm adulții din decadele a 4-a, a 5-a de viață care au devenit sedentari și au o ingestie calorică moderat crescută, suficientă însă pentru a asigura o creștere ponderală cu 100 g/lună, ceea ce înseamnă 1,2 kg pe an și 24 kg în 20 ani. Este foarte greu, chiar pentru cel mai experimentat investigator, să depisteze prin ancheta alimentară viciul ingestiei calorice. Acesta este poate cel mai enigmatic aspect al obezogenezei.

b. EVOLUȚIA OBEZITĂȚII

Odată instalată hiperfagia, alături de patoalimentația excedentară în cadrul unui comportament alimentar abuziv și probabil în prezența altor factori de risc obezogen, cum este sedentarismul, se va instala rapid o creștere ponderală, în ritm de 2 — 3 kg lunar. Viitorul obez devine treptat supraponderal și va avea un comportament alimentar ca cel descris în capitolul anterior. Aceasta este faza dinamică a obezității (perioada de constituire).

La un nivel ponderal greu previzibil, hiperfagia diminuează, ritmul creșterii ponderale scade și el, obezul constatînd la un moment dat că el nu „mănîncă" mai mult ca un normoponderal. Aceasta este faza statică a obezității (obezitatea constituită).

Acum sau poate mai tîrziu, după o perioadă de cîțiva ani, condiționat de multipli factori, apar acuze date de complicațiile sau asociațiile morbide ale obezității (detalii în cap. II.3.2.A).

Prezentarea obezului la medic se face în circumstanțele descrise anterior (cap. II.3.2.A). Este posibilă angajarea lui în respectarea diferitelor regimuri restrictive calorice și încadrarea într-una din situațiile amintite (cap. II.3.2.E. c.). Multe statistici demonstrează că scăderea ponderală este cu atît mai netă, mai rapidă și de durată, cu cît debutul obezității se situează la o vîrstă mai depărtată de copilărie sau de perioada adultului tînăr.

*

Anamneza unui obez este numai în aparență facilă. De cele mai multe ori, medicul obține cu mare greutate datele care prezintă importanță pentru diagnosticul patogenetic și pentru stabilirea conduitei terapeutice. Aceasta se explică fie prin faptul că obezul nu a acordat importanță unor evenimente

sau circumstanțe obezogene, fie prin lipsa cooperării. Întotdeauna medicul trebuie să dea dovadă de tact și răbdare. O anamneză incompletă în prima zi poate fi completată în zilele următoare, dar nu trebuie amînată decît cel mult pînă în momentul în care se calculează bilanțul energetic. După aceasta, urmează decizia terapeutică care poate fi eronată dacă datele anamnestice (cinematozice și alimentare în special) nu sînt corecte.

G. EXAMENUL FIZIC

Examenul fizic al unui bolnav obez se desfășoară după regulile clasice. Particularitățile asupra cărora trebuie să se insiste sînt:

— respectarea cîntăririi corecte și în condiții standard (cap. II.1.3.B.a) — ceea ce este valabil și pentru măsurarea înălțimii;
— evaluarea somatotipului;
— determinarea grosimii pliului cutanat (cap. II.1.3. B.b.);
— măsurarea unor circumferințe și diametre (cap. II.1.3.B.c);
— analiza distribuției țesutului adipos (obezitate androidă, ginoidă, mixtă).

În continuare, se va calcula o parte din indicii redați în tabelul II.1.1. și se va raporta greutatea bolnavului la greutatea ideală din tabelul II.3.3. Se poate calcula și greutatea relativă.

H. EXPLORĂRI PARACLINICE

Complexitatea coafectării metabolice și organice în obezitate ne obligă la o investigare paraclinică în multiple direcții. În acest sens, recomandăm ca, în măsura în care este posibil, la fiecare obez să se efectueze următoarele explorări:

Explorarea toleranței la glucide:
— glicemia bazală;
— TTGO la 3 sau 5 ore;
— TTG i. v. (mai rar);
— insulinemia bazală și stimulată.

Explorarea lipidelor și lipoproteinelor plasmatice:
— colesterolemie;
— trigliceridemie;
— lipidemie;
— aspectul plasmei;
— lipidograma (calitativ și cantitativ);
— cuantificarea HDL prin precipitare;
— cuantificarea lipidelor lipoproteinice prin utilizarea ecuațiilor;
— investigarea lipolizei prin dozarea AGL-emiei în timpul TTGO la 5 ore.

Explorarea metabolismului proteic și efectuarea bilanțului azotat

Explorarea uricemiei

Explorarea homeostaziei hidroelectrolitice:
— dozarea electroliților în sînge și urină

Explorarea echilibrului acido-bazic:

— determinarea parametrilor acido-bazici prin investigația Astrup, în special la obezii cu insuficiență respiratorie sau la cei supuși regimurilor foarte restrictive.

Explorarea sistemului coagulare — fibrinoliză — trombocite

Explorarea funcțională hepatică și renală

Explorarea funcțională a aparatului endocrin:

— tiroidă: metabolism bazal, iodemie, RIC, dozarea hormonilor tiroidieni (T_4 și T_3);

— corticosuprarenală;

— hipofiză.

Explorarea funcțională respiratorie

Explorări paraclinice cardiovasculare

Explorarea radiologică articulară

Explorări biologice curente (hematii, leucocite, V.S.H. etc.)

— Se va acorda atenție în special explorării veziculei biliare și, dacă este cazul, pancreasului exocrin.

I. CONSULTUL INTERDISCIPLINAR

Aproape la fiecare obez este necesară efectuarea consultului interdisciplinar, operațiune indispensabilă unui bilanț diagnostic complet. Astfel se va apela la:

— consultul neurologic;

— examinări dermatologice;

— examenul psihiatric;

— consultul endocrinologic și ginecologic;

— consultul chirurgical (pentru lipectomii sau „by-pass");

— consultul pediatrului în cazul copiilor obezi descendenți ai unui obez adult;

— consultul specialistului în fizioterapie;

— expertiza capacității de muncă.

J. CALCULAREA BILANȚULUI ENERGETIC

Orice decizie terapeutică în fața obezului trebuie să cuprindă datele furnizate de calculul bilanțului energetic. Trebuie deci să cuantificăm elementele ecuației:

$$Ei \pm \Delta Ep = Ec$$

Se consideră existența a două situații cu care medicul practician este mai frecvent confruntat (2);

a — De-a lungul ultimei luni, obezul nu are variații ponderale mai mari sau mai mici de 2 — 3 kg. În acest caz

$$\Delta Ep = 0$$

urmează să apreciem Ei și Ec

„Ei" va fi calculată din datele anchetei alimentare. Se va stabili raportul dintre necesarul caloric (tabelele II.2.1.) și aportul caloric real.

„Ec" se va calcula din cheltuielile energetice bazale (datele metabolismului bazal etc.) și cheltuielile energetice în cadrul diferitelor activități intelectuale sau fizice (tabelul II.2.6.).

b — Dacă variația ponderală a obezului în ultima lună depășește 3 kg este necesar să calculăm Δ Ep prin determinarea masei energetice corporale (cap. II.2.2.C), ceea ce în practică este extrem de laborios. Va trebui în acest caz să asigurăm o constanță ponderală de minimum 7 zile, dar mai sigur de 30 zile, după care se va calcula bilanțul energetic conform punctului „a".

II.3.3. FORME CLINICE ȘI ETIOPATOGENETICE DE OBEZITATE

Descrierea formelor clinico-patogenetice de obezitate se va face conform sistematizării propuse în clasificarea noastră (tabelul II.1.15).

A. OBEZITATEA PRIMARĂ. DATE GENERALE

Obezitatea primară cu cele două variante etiologice, familială și nonfamilială, se încadrează în tiparul descris de noi pînă acum în cadrul examenului clinic și paraclinic (cap. II.3.2.). Datele prezentate trebuie completate cu cele furnizate de criteriile descriptiv, evolutiv, histologic. Obezitatea primară a copilului va beneficia de o analiză separată.

B. OBEZITATEA PRIMARĂ ANDROIDĂ, GINOIDĂ ȘI MIXTĂ

Încă din anul 1923, Bauer (cit. de 1) descrie două forme de obezitate:
— obezitatea jumătății superioare a corpului;
— obezitatea jumătății inferioare a corpului.

În anul 1956, Vague, preluînd descrierea lui Bauer, diferențiază obezitatea în două tipuri distincte pe baza topografiei depunerilor de grăsime:
— Obezitatea androidă, caracterizată prin mărime în volum a țesutului adipos din jumătatea superioară a corpului;
— obezitatea ginoidă, în care excesul adipos este situat în jumătatea inferioară a corpului.

Ulterior, Vague și colab. (7, 20, 21, 23) completează descrierea celor două tipuri de obezități prin noi parametri hormonali, biochimici și citologici.

a. OBEZITATEA ANDROIDĂ

Obezitatea de tip android (fig. II.3.2) atît la bărbat, cît și la femeie, se caracterizează prin (7, 20, 21, 23);
— depunere predominantă de țesut adipos în jumătatea superioară a corpului;
— masă musculară dezvoltată și activă;
— hiperfagie;

— hipercorticism și hiperandrogenism;

— prezența frecventă a asociației cu diabetul zaharat, hiperlipoproteinemia, hiperuricemia și ateroscleroza;

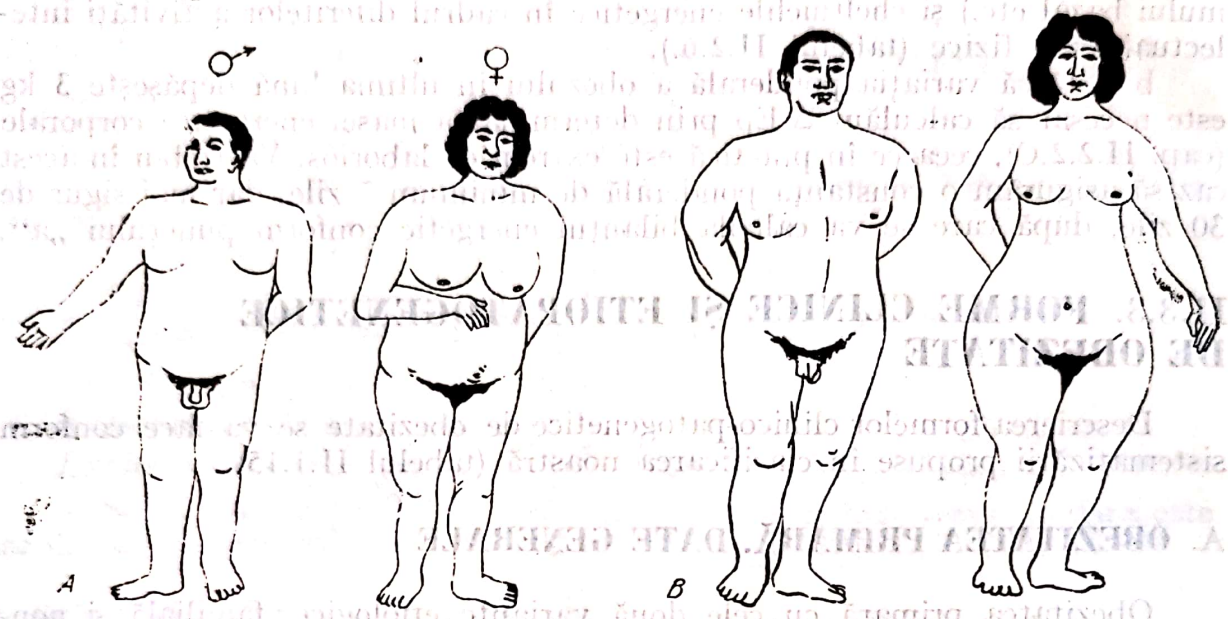


Fig. II.3.2. — Obezitate androidă (A) și gindroidă (B) (după Vague (20)

— hipertrofia adipocitelor din regiunea deltoidiană și hiperplazia adipocitară din regiunea trohanteriană;

— prezența rezistenței la insulină și a hiperinsulinismului, explicate prin hipercortizolism și hiperandrogenism.

Din punct de vedere patogenetic, Vague (23) face o serie de precizări recente:

— obezitatea androidă nu are nici un fel de legătură genetică cu diabetul zaharat;

— acțiunea diabetogenă și aterogenă a obezității nu este corelată cu masa totală a țesutului adipos (MTTA), ci cu gradul depunerii de grăsime în regiunea superioară a corpului. La această concluzie s-a ajuns prin cuplarea determinărilor de pliu, cutanat, volum muscular, adipocitometrie, în cadrul indicilor BAMR, FAMR, B/F AMR și a calculării excesului masei adipoase patogene (PEFM) (cap. II.1.3.A.).

S-a demonstrat că adipocitele hipertrofiate din regiunea deltoidiană au lipoliza bazală crescută, în timp ce răspunsul la adrenalină este redus datorită preponderenței relative a alfa-receptorilor. Aceasta ar putea să explice în parte diferențele dintre obezitățile androidă și ginoidă din punct de vedere al frecvenței complicațiilor metabolice (24).

b. OBEZITATEA GINOIDĂ

Obezitatea ginoidă prezintă următoarele caracteristici:

— este mai frecventă la femei;

— depunerea țesutului adipos are loc predominant în regiunea inferioară a corpului;

— musculatura nu este bine dezvoltată, fiind și hipoactivă;
— hiperfagia este înlocuită de normo- sau hipofagie;
— cele mai frecvente complicații sînt cele mecanice (artroza, varice); asociațiile morbide metabolice (diabetul zaharat, hiperuricemia, hiperlipoproteinemia sau ateroscleroza) sînt rare;
— datele adipocitometrice sînt destul de caracteristice, în sensul că acest tip de obezitate se definește prin hiperplazie în regiunea trohanteriană și în general în țesutul adipos din regiunea inferioară a corpului;
— adipocitele provenite din această regiune au un răspuns lipolitic deficitar la stimularea cu noradrenalină, deși nici lipoliza bazală nu este crescută (24);
— hiperinsulinismul și creșterea rezistenței la insulină nu sînt prezente;
— hipercortizolismul și hiperandrogenismul lipsesc.

c. OBEZITATEA MIXTĂ

Acest tip de obezitate este o combinație în grade variate între cele două tipuri descrise anterior. Frecvența sa se pare că este foarte mare.

C. OBEZITATEA HIPERFAGICĂ „DE REGLARE". FAZA DINAMICĂ DE CONSTITUIRE A OBEZITĂȚII

Perioada de constituire a obezității se caracterizează prin hiperfagie, așa încît în permanență: Ec > Ei. Creșterea ingestiei alimentare are o motivație variată, de regulă prin unul din factorii descriși anterior — obezul avînd un comportament abuziv tipic. Ca atare, creșterea ponderală este ritmică, progresivă.

Hiperinsulinismul este frecvent, alături de creșterea rezistenței la insulină. Așa după cum am arătat, această obezitate ar fi mai frecvent de tip android. Corelația ei cu tipul celular hipertrofic este susținută de unii și combătută de alții. Credem că o astfel de filiație există, dar depinde de modul în care este privită. Astfel, hiperinsulinismul copilului alături de patoalimentație excedentară, suprapunîndu-se peste perioadele „vulnerabile", vor produce obezitate hiperplazică. La adult, unde nu mai poate fi vorba de perioade „vulnerabile", hiperinsulinismul și hiperfagia, în cadrul comportamentului alimentar abuziv, vor produce obezitate hipertrofică sau mixtă.

Jean Mayer, a definit în 1960 această formă de obezitate ca „obezitate de reglare" (cit. de 1), care, considerăm noi, corespunde „fazei dinamice" sau „de constituire" a obezității.

D. OBEZITATEA NORMO-HIPOFAGICĂ. OBEZITATEA METABOLICĂ. FAZA STATICĂ A OBEZITĂȚII. OBEZITATEA CONSTITUITĂ

După o perioadă de hiperfagie — urmată de o creștere ponderală impresionantă —, apare o fază caracterizată prin ingestie calorică normală sau chiar redusă (hipo- sau normofagie). Aceasta este faza statică sau obezitatea constituită.

Scanned with OKEN Scanner

În acest caz, lipsește hiperinsulinismul și rezistența crescută la insulină. Jean Mayer a definit această obezitate ca: „obezitate metabolică". Lacatis și Crețeanu (2) consideră că: „menținerea greutății corporale crescute cu un aport caloric redus poate fi explicată prin reducerea cheltuielilor energetice, prin fenomenul adaptării acestor cheltuieli la un aport scăzut".

Cercetările noastre demonstrează totuși la acești bolnavi existența perioadelor hiperfagice cu o frecvență prea mare pentru a nu crede în importanța lor.

E. OBEZITATEA HIPERPLAZICĂ, HIPERTROFICĂ ȘI MIXTĂ

Am expus în capitolul II.2. mecanismul obezogen hiperplazic și cel hipertrofic. S-au stabilit unele corespondențe clinice (1, 2, 5, 11, 18, 25, 26, 27).

Din descrierea clasică, rezultă următoarele aspecte:

a. OBEZITATEA HIPERPLAZICĂ

Acest tip de obezitate se caracterizează prin:

— debut precoce, în perioada de nou-născut, copilărie sau cel mai tîrziu pînă la 20 de ani;

— hipercelularitatea este *marker* major al adipocitometriei;

— se însoțește mai rar de diabet zaharat, hiperlipoproteinemie și uricemie;

— hiperinsulinismul nu este așa frecvent ca în obezitatea hipertrofică.

b. OBEZITATEA HIPERTROFICĂ

— debutează în perioada adultă;

— numărul adipocitelor este normal, dar volumul lor este mult crescut;

— comportamentul alimentar este tipic abuziv;

— hiperinsulinismul și rezistența insulinică sînt constante;

— asocierea cu hiperlipoproteinemia, diabetul zaharat și hiperuricemia este frecventă; aceeași remarcă este valabilă și pentru prezența aterosclerozei.

c. OBEZITATEA MIXTĂ

Așa cum am arătat în capitolul II.2., este posibilă o asociere între cele două tipuri celulare de obezitate. Aceasta este consecința interpătrunderii cronologice dintre mecanismele hiperplaziante și cele hipertrofiante. Tabloul clinicobiologic și al asociațiilor morbide este format din elementele celor două tipuri descrise anterior.

Se pare că acest tip mixt este cel mai frecvent distribuit la populația obeză adultă.

★

Aceste aspecte clasice au fost recent revizuite și, pe baza unor cercetări laborioase, conținutul lor a fost modificat astfel:

— hiperplazia adipocitară la copiii obezi este o certitudine (detalii în capitolul următor);

— în obezitatea adultului se întîlnesc tipuri celulare variate, de la hipertrofie pînă la hiperplazie marcată. În acest sens, Bonnet și Lefèbvre (25), într-un studiu recent, demonstrează că în obezitatea adultului un factor de influențare a datelor adipocitometrice este tipul obezității; legat de vîrsta bolnavului în momentul debutului obezității; este vorba de obezitatea de tip juvenil cu debut în copilărie și de tip adult după 20 de ani. Compararea parametrilor adipocitometriei la cele două grupe de obezi este redată în tabelul II.3.1.

Tabelul II.3.1.

Greutatea adipocitară medie și numărul total de adipocite în obezitatea de tip adult și de tip juvenil (după Bonnet și Lefèbvre, 25)

Parametri	Bărbați			Femei		
	Normo-ponderali	Tip juvenil	Tip adult	Normo-ponderale	Tip juvenil	Tip adult
Număr de observații	17	16	8	18	49	30
Greutatea adipocitară medie (μg TG/celulă)	0,38 ±0,14	0,89* ±0,16	0,92* ±0,20	0,65 ±0,19	1,10 ±0,21	1,35** ±0,31
Numărul adipocitelor ($\times 10^9$)	25,9 ±6,6	40,3* ±7,—	37,1* ±6,3	22,5 ±4,7	40,0* ±12,0	33,0** ±6,8

Semnificația statistică:

* = obezii față de grupul de control

** = obezii de tip juvenil față de obezii de tip adult

Se remarcă următoarele modificări:

— Atît volumul (exprimat sub formă de greutate adipocitară μg TG celulă), cît și numărul de adipocite sînt mai exprimate la obezi comparativ cu martorii normoponderali.

— La femeile cu obezitate de tip juvenil, volumul adipocitar este mai mic, iar celularitatea este mai mare comparativ cu tabloul adipocitometric din obezitatea de tip adult.

— La bărbați, această diferență este mică și nesemnificativă; se constată totuși hipercelularitate la obezii de tip juvenil și o mărire în volum a adipocitelor în obezitatea de tip adult.

— Nu se poate face o distincție din punct de vedere al celularității între obezitatea adulților care a debutat în primii patru ani de viață și cea care a apărut în perioada 7 — 11 ani.

— Se consideră că cel mai bun *marker* al obezității la adult este hipertrofia, în timp ce hiperplazia este semnul ce indică severitatea obezității (29).

Modificările parametrilor adipocitometrici la adulții obezi în funcție de regiunea topografică sînt ilustrate în fig. II.3.3. și fig. II.3.4.

Scanned with OKEN Scanner

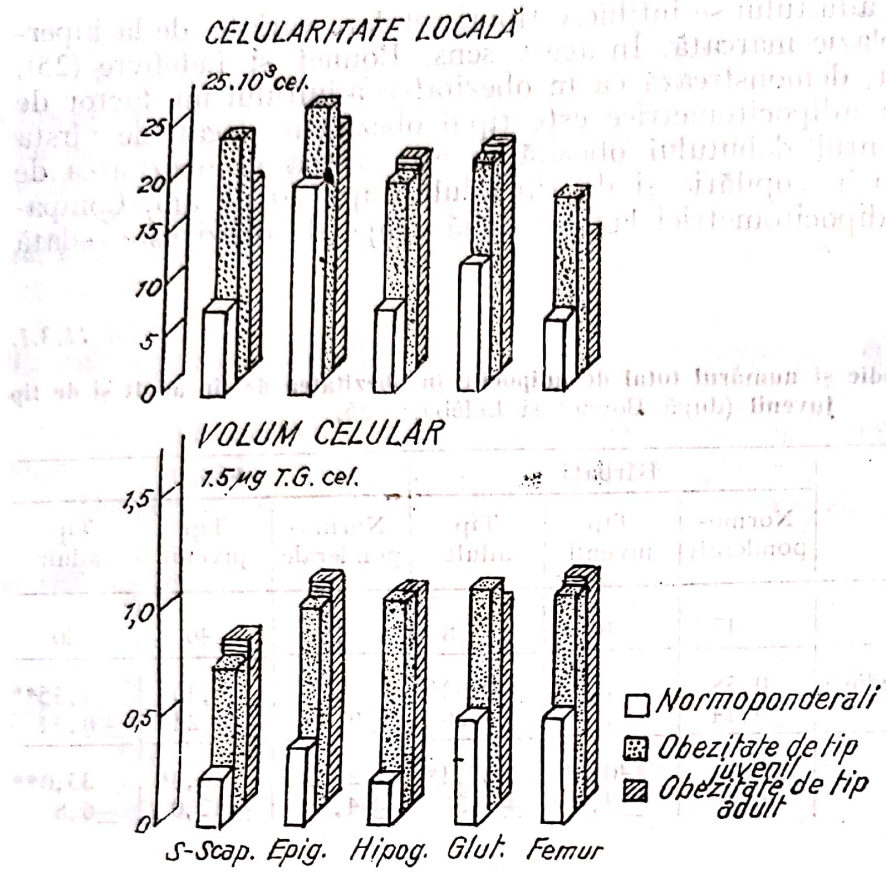


Fig. 11.3.3. — Aspecte adipocitometrice la bărbații obezi (63).

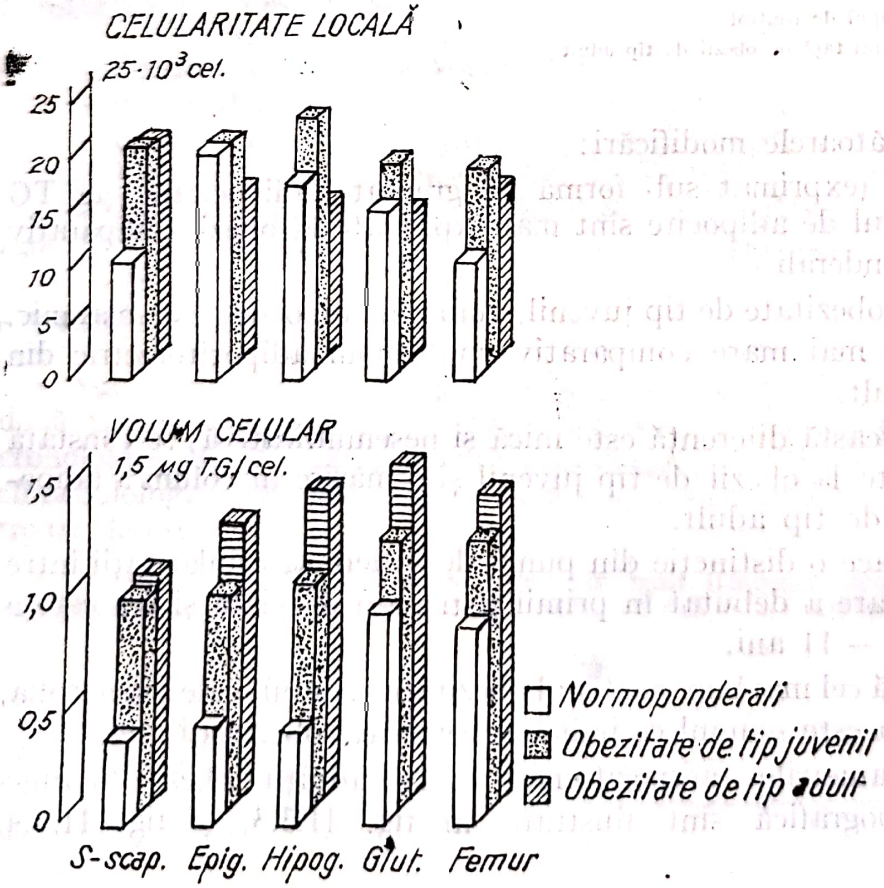


Fig. 11.3.4. — Aspecte adipocitometrice la femeile obeze (63).

Se constată următoarele modificări:

La femeile obeze

— volumul adipocitar este mai mic în toate regiunile — excepție fiind regiunea subscapulară — în cazurile de obezitate de tip juvenil comparativ cu obezitatea de tip adult;

— numărul adipocitelor în regiunea subscapulară este crescut în proporție egală la cele două tipuri;

— în regiunea epigastrică, celularitatea este normală în ambele tipuri de obezitate;

— hipercelularitatea este evidentă în obezitatea de tip juvenil în regiunea hipogastrică, femurală și gluteală;

— în obezitatea de tip adult, celularitatea din regiunile hipogastrică și gluteală este normală.

La bărbații obezi

— nu există diferențe regionale de volum adipocitar în funcție de tipul obezității;

— hipercelularitatea cea mai marcată este prezentă în regiunea femurală la obezii de tip juvenil, iar cea mai redusă în regiunea epigastrică în ambele tipuri de obezitate.

O constatare foarte importantă pe care o fac autorii (25) este aceea că prezența diabetului zaharat și a hiperlipoproteinemiei este corelată numai cu volumul adipocitar și în mod special dacă hipertrofia adipocitară interesează jumătatea superioară a corpului.

S-a încercat stabilirea prognosticului în funcție de tipul celular al obezității. Clasic, se știa că obezitatea hipertrofică este „curabilă", avînd un mare grad de reversibilitate, în timp ce obezitatea hiperplastică are un prognostic sever, fiind practic imposibil de ameliorat. Krotkiewski și colab. (31), într-un studiu prospectiv pe șase ani, recent comunicat, afirmă:

— la obezii netratați cu tip celular hiperplastic sau mixt, creșterea ponderală a fost mult mai marcată decît la obezii cu tip celular hipertrofic;

— tratamentul dietetic al ambelor tipuri de obezitate a dus la o scădere ponderală spectaculoasă la obezii „hiperplastici" comparativ cu cei „hipertrofici";

— „recăderile" și „recreșterea" ponderală este însă de patru ori mai precoce și de trei ori mai rapidă în cazul obezităților hiperplastice comparativ cu cele hipetrofice.

Contrastînd cu aceste date, dar fără a tranșa disputa, sînt rezultatele lui Ashwell și colab. (33), care demonstrează că nu există nici o diferență între rapiditatea și facilitatea scăderii ponderale la obezii hipercelulari și la obezitățile de tip hipertrofic. Mai mult, autorii conchid că nici din punct de vedere metabolic nu se poate vorbi de o diferență apreciabilă între cele două tipuri de obezitate. Interpretînd aceste date și altele din literatură, Kirtland și Gurr (32) consideră că:

— secvențele clasice ale mecanismelor hiperplastice obezogene:

Scanned with OKEN Scanner

supraalimentația sugarului
↓
creșterea excesivă a numărului adipocitelor
↓
obezitate hiperplastică
↓
foarte greu de tratat

să fie înlocuite de:

supraalimentația sugarului sau în oricare altă perioadă
↓
obezitate hiperplastică
↓
acest tip de obezitate nu este dovedit a fi diferit de tipul hipertrofic

★

Credem că reconsiderarea conceptuală referitoare la semnificația metabolică și prognosticul celor două tipuri de obezitate trebuie să fie confirmate și de alte cercetări. Faptele prezentate de autorii suedezi (31) sînt foarte convingătoare. De fapt și ei arată clar facilitatea scăderii ponderale a bolnavilor cu obezitate hiperplastică, comparativ cu cei de tip hipertrofic. Ei acordă importanță prognostică, așa cum este și firesc, „recăderilor" și rapidității cîștigului ponderal, care la primul tip sînt caracteristice. Or, acest aspect al ineficienței terapeutice, nici măcar nu este amintit în studiul lui Ashwell.

F. OBEZITATEA LA COPII. OBEZITATEA JUVENILĂ

În funcție de criteriul „*vîrstei la debutul*" obezității se diferențiază (1):
— obezitatea copilului sau juvenilă, care apare în perioada cuprinsă de la naștere pînă la 18 ani și
— obezitatea adultului, care debutează după această vîrstă.

După Bray (2), caracteristicile esențiale ale celor două forme de obezitate sînt:

Obezitatea juvenilă

— are ca mecanism obezogen principal factorul genetic (60, 61, 62);
— acestuia i se adaugă; supranutriția nou-născutului și supraconsumul alimentar al copilului (60, 61, 62, 108);
— factorii hipotalamici și endocrini nu pot fi neglijați (114);
— din punct de vedere adipocitometric, caracteristica principală este hiperplazia (hipercelularitatea);
— obezitatea juvenilă reprezintă 1/3 din totalul cazurilor de obezitate.

Obezitatea adultului

— principalul factor obezogen care operează în acest tip de obezitate este patoalimentația excedentară;

— se adiționează acțiunea nocivă a altor factori cum sînt: sedentarismul, endocrinopatiile, sarcina, factori hipotalamici și cei medicamentoși;

— tabloul adipocitometric este caracterizat prin aspecte variate: domină hipertrofia sau formele mixte, dar sînt și situații în care hiperplazia este foarte accentuată;

— obezitatea adultului reprezintă 2/3 din totalul cazurilor de obezitate.

a. CLASIFICAREA OBEZITĂȚII JUVENILE

Obezitatea juvenilă este defalcată în două forme (1): cea cu debutul situat între vîrstele de 0 — 2 ani și cea cu debutul situat după vîrsta de 2 ani.

Obezitatea cu debut între 0 — 2 ani

Un debut atît de precoce al obezității ne pune în fața unei întrebări delicate și anume dacă „un nou-născut supraponderal este un obez potențial" (1). Rezultatele cercetărilor sînt divergente. Redăm unele aspecte:

— Bornhard și Gordon (cit. de 1) arată că 20 — 30% din copiii obezi din seria lor de studiu au fost la naștere macrosomi (> 4 kg);

— Bruch (cit. de 1), pe un grup de 90 copii obezi, afirmă că la naștere greutatea lor nu a fost diferită de cea a copiilor normoponderali.

— La rezultate asemănătoare cu Bruch ajunge și Wolff (cit. de 1), care afirmă că greutatea la naștere nu poate fi considerată ca un factor predictiv al obezității juvenile.

În sens opus, se situează concepția lui Bray (1), care afirmă că o greutate corporală la naștere de peste 4 kg, mai ales dacă se asociază cu obezitatea părinților, nu cu tendință familială la obezitate, poate indica apariția obezității și la copilul respectiv.

Deși problema nu este tranșată fără echivoc, se consideră că obezitatea cu debut între 0 — 2 ani prezintă următoarele caracteristici (1, 65):

— greutatea corporală depășește media cu trei deviații standard (3 × ES);

— parametrii legați de creștere sînt normali;

— dezvoltarea psihomotorie a copiilor este foarte bună, la fel ca și școlaritatea; sînt descriși ca fiind „mai activi" decît părinții lor;

— gradul lor de stabilitate emoțională este remarcabil;

— concentrația AGL și a glicerolului este normală, la fel ca și aceea a trigliceridelor;

— supuși unui tratament dietetic de lungă durată, acești copii obezi prezintă o scădere ponderală minimă.

Obezitatea cu debut între 2 — 12 ani

Această formă de obezitate se caracterizează prin:

— înălțimea copiilor obezi este mai mare decît a normoponderalilor (Bruch, cit. de 1), avînd deci un tip anormal de creștere;

— instabilitatea emoțională și „inactivitatea" sînt foarte frecvente (65);

AGL-emia și glicerolul seric sînt scăzute, iar trigliceridele serice sînt crescute (65);

— în cadrul acestei forme de obezitate, numită „malignă", se descrie obezitatea „progresivă", la care se remarcă o creștere ponderală constantă mulți ani după debut. Ea se deosebește de obezitatea „stabilă", în care se remarcă o stabilitate ponderală după instalarea creșterii ponderale (65);

— toți copiii cu obezitate malignă progresivă sînt hiperfagi (1, 65).

b. PREVALENȚA OBEZITĂȚII JUVENILE

Pînă în prezent, nu există un studiu referitor la prevalența obezității infantile defalcat în funcție de debutul bolii (0 — 2 ani și 2 — 12 ani) (1). Din acest motiv, vom analiza acest aspect în mod global, vizînd întregul grup al obezităților juvenile.

Frecvența cu care debutează obezitatea juvenilă la diferite vîrste este redată în tabelul II.3.2. Remarcăm că în trei statistici domină debutul în perioada 0 — 4 ani, într-un caz (Bruch) procentajul fiind covîrșitor. În două statistici, datele sînt relevante pentru debutul în perioada de vîrstă 5 — 11 ani, nici un studiu nu confirmă preponderența debutului după 11 ani.

Tabelul II.3.2.

Frecvența vîrstei de debut a obezității juvenile
Tabel rezumativ după Bray (1)

Autorii	Anul	Număr obezi	Vîrsta de debut a obezității (%)		
			0—4 ani	5—11 ani	12—18 ani
Rony	1932	50	64	34	2
Ellis	1934	50	26	68	6
Gordon	1937	50	30	70	
Bruch	1939	83	82	18	
Mossberg	1948	493	77	23	
Salans	1972	62	37	47	16

Referitor la prevalența propriu-zisă a obezității, și aici sînt date polimorfe:

— Wetzel și colab. (cit. de 1) constată prezența obezității la 10% din copiii (băieți și fete) din Boston;

— Morgan (1) depistează obezitatea la 15% din fetițele de 9 ani și la 45% din fetele de 16 ani.

— Dwyer (cit. de 1), apreciind obezitatea prin grosimea pliului cutanat tricipital ce depășește 25 mm, evidențiază obezitatea la 15% din cele 446 fete examinate.

— Hampton (cit. de 1), utilizînd alte criterii, constată o prevalență de 14% la elevii de clase liceale.

— Canning și Mayer (cit. de 1), folosind pentru diagnosticul obezității un indice ponderal de 12,4, evidențiază o frecvență de 23% la fetele din clasele liceale.

— Christakis (cit. de 1), la elevii din clasele liceale din New York, constată obezitatea cu o frecvență de 23%.

Scanned with OKEN Scanner

În general, se remarcă o frecvență crescută a obezității juvenile în S.U.A. și Canada, comparativ cu Europa (1,56, 108).

Un studiu longitudinal efectuat în Elveția (49) relevă creșterea prevalenței obezității în anul 1974 față de 1967;

— de la 0,9% la 3,6% pentru vîrsta de 7 ani;
— de la 2,5% la 5,1% pentru vîrsta de 10 ani;
— de la 1,6% la 7,2% pentru vîrsta de 15 ani.

c. COMPORTAMENTUL ALIMENTAR ȘI BILANȚUL ENERGETIC ÎN OBEZITATEA JUVENILĂ

Datele referitoare la acest subiect sînt foarte controversate:

— Rezultatele lui Bruch (cit. de 1) confirmă la copiii obezi o ingestă calorică inferioară comparativ cu normoponderalii:

— La aceeași concluzie ajung Huenemann și Hampton (cit. de 1).

— În sens opus conchide Cahn (67), care arată că la copiii obezi ingestia calorică este mai mare comparativ cu un grup de copii normoponderali. Jones (58) ajunge la același rezultat, la fel ca și Bonnet și Lefèbvre (63).

Probabil că aceste divergențe au drept cauză diferențele metodologice (112).

Noi considerăm, așa cum am mai arătat, că supranutriția nou-născutului și supraconsumul voluntar al copilului sînt factori obezogeni majori, alături de factorul genetic. Legat de aceasta, accentuăm și rolul alimentației mamei în timpul sarcinii în apariția obezității. Fenomenul apare deosebit de clar, într-un impresionant studiu retrospectiv vizînd 300 000 femei care aveau 19 ani în timpul ocupației germane în Olanda. Această cohortă, în perioada octombrie 1944 — mai 1945, a fost supusă unei privațiuni calorice care a atins uneori valori de 580 kcal/zi per locuitor. S-a investigat influența foametei asupra femeilor gravide și dezvoltării ponderale ulterioare a copiilor născuți în aceste circumstanțe. Rezultatele sînt deosebit de concludente (33):

— Acționînd în timpul ultimului trimestru al sarcinii și în primele luni de viață ale nou-născutului, foametea a scăzut deosebit de semnificativ rata obezității, alături de întîrzierea creșterii și sporirea mortalității infantile în primele trei luni de viață.

Dacă foametea a coincis doar cu primul trimestru de sarcină, rata apariției obezității a fost semnificativ crescută.

Interpretarea acestor date se face astfel: foametea în primul trimestru al sarcinii a afectat diferențierea centrilor hipotalamici care reglează ingestia alimentară și creșterea astfel încît în momentul în care disponibilitatea și accesibilitatea la alimente a crescut, amplificarea ingestiei alimentare și obezitatea au fost firești. Restricția calorică în ultimul trimestru al sarcinii s-a suprapus peste perioada „vulnerabilă" de creștere și înmulțire adipocitară, așa încît indirect se aduce un argument în favoarea ipotezei lui Brook (68) (detalii cap. II.2.5.).

Un alt factor care modifică bilanțul energetic în obezitatea juvenilă este *sedentarismul sau hipocinematoza* copilului (111). Am arătat încă în capitolul II.2., că fenomenul este prezent constant la copiii obezi. Studiile lui Bullen

(cit. de 1), efectuate prin filmarea activităților dintr-un campus, relevă clar inactivitatea fetelor obeze comparativ cu normoponderalele. Rezultate cu aceeași semnificație sînt comunicate de Bruch (cit. de 1), Johnson (cit. de 1), Gutezeit (38), Borjeson (56), Jones (58).

Studiile sistematice asupra bilanțului energetic la copii lipsesc. Din cele expuse pînă acum, rezultă că în obezitatea juvenilă

$$Ei > Ec$$

datorită atît creșterii Ei (supranutriție, supraconsum), cît și scăderii Ec (regim scăzut de activitate fizică — 111, 113).

d. TABLOUL CLINIC

Am arătat pînă acum o serie de particularități clinice ale copilului obez, în funcție de vîrsta la debutul bolii. Precizări suplimentare facem legat de:

— precocitatea apariției menstruației la fetele obeze, comparativ cu normoponderalele;

— pubertatea se instalează mai devreme și la băieții obezi (1);

— instalarea unui tablou psihoafectiv particular, dominat de un interes crescut pentru hrană, calorii, obezitate, cuvinte pe care copilul obez instruit le folosește, de exemplu în cadrul unor teste, mult mai frecvent decît copilul normoponderal (111, Monello, cit. de 1). Interesul pentru modificarea condiției estetice este mult mai mare la fetele obeze, comparativ cu băieții obezi care au chiar o plăcere din a constata că devin supraponderali (Huenemann, cit de 1).

Koski (48) descrie următoarele abateri comportamentale ale copiilor obezi:

— imaturitate emoțională, anxietate și depresie;

— izolare socială;

— fobie față de școală;

— activitate socială redusă;

— enurezis nocturn.

La acest tablou, contribuie în egală măsură gradul obezității și terenul psihologic al copilului obez și atitudinea societății față de acesta (50); majoritatea copiilor obezi sînt ridiculizați de colegi, ceea ce le accentuează tulburările de comportament.

e. MODIFICĂRI METABOLICE ȘI ENDOCRINE

Față de obezitatea adultului nu sînt consemnate modificări metabolice sau endocrine deosebite. Se descriu totuși unele note mai particulare (113):

— hiperinsulinismul bazal și reactiv (după administrarea glucozei și aminoacizilor) este mult mai pregnant comparativ cu copiii normoponderali (42). S-a încercat stabilirea unor corelații între greutatea la naștere și gradul hiperinsulinismului. Astfel, s-a demonstrat că în prima zi de viață a nou-născutului, după infuzia cu glucoză se induce un hiperinsulinism mai marcat dacă greutatea copilului depășește 3,5 kg (70);

— scăderea concentrației STH în timpul hiperglicemiei orale, dar nu după arginină, la copiii obezi, este consemnată de unii autori (71, 72). Alți

autori nu constată deosebiri între copiii obezi și cei normoponderali din acest punct de vedere (41, 42). În timpul somnului, se constată o scădere a concentrației STH la copiii obezi comparativ cu copiii normoponderali (73);

— activitatea somatomedinică a serului (global, nediferențiat pe fracțiuni de somatomedine) este normală la copiii obezi, dar se constată o largă scală de variații, cu valori fie mai mici, fie mai mari, comparativ cu copiii normoponderali (37).

— Studiul funcției gonadice la copiii obezi relevă un nivel bazal al testosteronului normal, dar cu răspuns secretor slab după administrarea de gonadotrofină corionică (59).

— Spectrul lipidic și lipoproteinic este adesea modificat, așa cum s-a arătat în capitolul anterior, fapt menționat și de alți autori (113).

f. ASPECTE ADIPOCITOMETRICE

În fig. II.3.5 sînt redate, după Bonnet și Lefèbvre (25, 110), date volumetrice și numerice referitoare la țesutul adipos provenit de la copiii obezi. Corelativ cu datele din literatură (25, 39, 43 — 45, 63, 64, 66) se pot face următoarele considerații:

— *Volumul* adipocitelor este mai mare la copiii obezi comparativ cu copiii normoponderali, indiferent de sex sau de regiunea topografică. Un volum adipocitar mai crescut se constată în acele regiuni topografice unde la martori

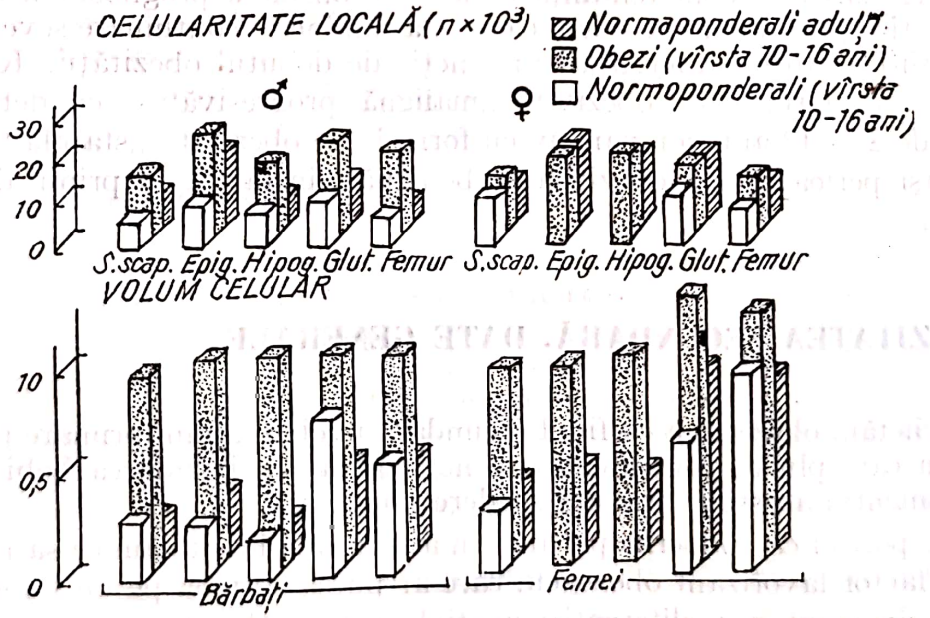


Fig. II.3.5. — Aspecte adipocitometrice în obezitatea juvenilă (63).

adipocitele au fost de volum mai mic, adică: subscapular, epigastric și hipogastric. Diferențele volumetrice adipocitare dintre obezi și normoponderali în regiuni topografice identice au fost mai pregnante la băieți în comparație cu fetele de aceeași vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările volumului adipocitelor la copiii obezi sînt corelate cu hiperinsulinismul, dar afirmația este valabilă numai pentru celulele provenite din regiunea subscapulară. Volumul adipocitelor din regiunea abdominală sau glutеală nu corelează cu nivelul insulinei.

— *Hipercelularitatea* țesutului adipos este modificarea cea mai caracteristică la copiii obezi. Hiperplazia este cu atît mai marcată cu cît debutul obezității este mai precoce. Cu toate acestea, se constată că hiperplazia adipocitelor din regiunea subscapulară este corelată cu durata bolii și nu cu vîrsta la debutul obezității. Nu sînt modificări numerice adipocitare în funcție de regiune topografică sau de sex. Concomitent, se constată hipercelularitatea și în alte țesuturi.

Scăderea ponderală a copiilor obezi în urma tratamentului dietetic produce scăderea în volum a adipocitelor fără a le modifica numărul.

g. PROGNOSTICUL OBEZITĂȚII JUVENILE

Am expus în capitolele anterioare unele aspecte legate de prognosticul obezității juvenile. S-a arătat controversată relația dintre greutatea la naștere și apariția obezității juvenile (cap. II.3.3. F. a.). Sînt date (25), pe baza cărora se afirmă că 80% din copiii obezi devin adulți obezi. De fapt, 1/3 din obezitatea constatată la adult își are debutul în copilărie (1, 25). Deși, așa cum am comentat în cap. II.3.3.E.c, există tendința de a se reconsidera prognosticul obezității hiperplastice juvenile, noi credem că acesta rămîne în continuare sever. Gradul severității este totuși diferențiat în funcție de debutul obezității. Remarcăm în acest sens formele de obezitate „malignă progresivă" — cu debut între vîrstele de 2 — 12 ani, comparativ cu formele de obezitate „stabilă" cu debut în aceeași perioadă sau obezitatea „benignă" instalată în primii doi ani de viață (1).

G. OBEZITATEA SECUNDARĂ. DATE GENERALE

Etichetăm obezitatea ca fiind secundară unei afecțiuni primare în circumstanța în care plusul ponderal apare net corelat cu instalarea bolii de bază, iar tratamentul acestuia produce scădere ponderală.

Este posibil ca endocrinopatiile sau afecțiunile hipotalamice să reprezinte doar un factor favorizant obezogen, care ar putea acționa pe un teren genetic pregătit. În acest caz, diferențierea etiologică în obezitatea „primară" sau „secundară" este dificilă. În eventualitatea în care bolnavul rămîne obez chiar și după ameliorarea sau vindecarea bolii de bază (de exemplu ablația tumorii în boala Cushing), probabil că ne găsim în fața unei obezități primare.

Vom descrie formele de obezități secundare conform sistematizării din tabelul II.1.15.

Scanned with OKEN Scanner

H. OBEZITATEA ENDOCRINĂ

a. OBEZITATEA DIN SINDROMUL SUPRARENOMETABOLIC SINDROMUL ŞI BOALA CUSHING

Sindromul suprarenometabolic cuprinde totalitatea formelor clinice de hiperfuncție corticosuprarenală în care coexistă simptomele impregnației cortizolice cu alterarea sistemului de control al secreției corticosuprarenale (Șt. Milcu, cit. de 75).

a.1. TABLOUL CLINIC

Obezitatea

Obezitatea este semnul cel mai constant întîlnit, frecvența ei fiind citată la 95% (75) sau 94% (78) din bolnavi. Particularitățile obezității din sindromul suprarenometabolic sînt următoarele (75):

distribuția țesutului adipos are o topografie caracteristică și anume pe față, cervical și troncular, extremitățile nefiind afectate;

— fața bolnavului are aspect tipic „de lună plină" fiind vultuoasă;

— gîtul este gros, pare scurtat, modificare la care contribuie și exacerbarea țesutului adipos în regiunea superioară a spațiului interscapular, realizîndu-se aspectul de „ceafă de bizon";

— adipozitatea mai este distribuită și în fosele supra- și subclaviculare, la nivelul toracelui și în regiunea mamară, apărînd macromastia;

— în regiunea abdominală, țesutul adipos excesiv este predominant subombilical, formînd cunoscutul „șorț abdominal".

Ca o caracteristică constantă, se descrie respectarea membrelor, care nu numai că nu sînt mărite în volum ci, din contră, sînt hipotrofice.

Alte semne și simptome (74)

— strii cutanate atrofice roze-violacee (vergeturi), alături de acnee;

— hirsutismul la femeie și hipertricoza corporală la bărbat, însoțite de seboree și rărirea perilor capului;

— hipertensiunea arterială (sistolică și diastolică) apare foarte frecvent, fiind permanentă; cu timpul produce modificările cardiace cunoscute;

— osteoporoza este și ea frecventă; ea explică artralgiile, lombalgiile și fracturile spontane; aspectul radiologic este sugestiv;

— tulburări gonadice: oligomenoree, amenoree și tulburări de dinamică sexuală;

— tulburări psihice: depresie, anxietate, scăderea memoriei și a puterii de concentrație, labilitate psihică.

a.2. EXPLORĂRI PARACLINICE (74)

● *modificările hormonale* — se caracterizează prin:

— în urină sînt crescute eliminările de 17-OH-corticosteroizi, 17-cetosteroizi și tetrahidroderivați;

— în sînge: hipercortizolemie cu pierderea ritmului de secreție nictemerală a cortizolului, creșterea concentrației 17-OH-corticosteroizilor;
— testul de supresie cu dexametazon este negativ;
— hiperinsulinismul este frecvent;

● *modificările metabolice* sînt complexe:

— metabolismul glucidic este modificat în sensul scăderii toleranței la glucide; inițial, după TTGO avem o curbă plată (hiperinsulinism), apoi, după 3—4 ani, apare diabetul chimic sau chiar diabetul zaharat clinic manifest cu hiperglicemie bazală și glicozurie;
— metabolismul lipidic și lipoproteinic se manifestă prin apariția hiperlipoproteinemiei mai frecvent de tip II B (81);
— modificarea metabolismului proteic se evidențiază prin hiperuricemii și hiperazotemie;
— afectarea metabolismului hidroelectrolitic: hipernatremie, hipercloremie, hipopotasemie, cu scăderea eliminării urinare de Na și Cl, dar cu hiperpotasurie și hipercalciurie;

● *modificări radiologice*: examenul radiologic este indispensabil în diagnosticul modificărilor de șa turcească (adenom hipofizar) sau dacă se suspectează o tumoare suprarenaliană (se vor efectua: retropneumoperitoneu, urografie, tomografie).

a.3. FORME CLINICE

Se deosebesc următoarele forme clinicoetiopatogenetice de sindrom suprarenometabolic (Șt. Milcu, cit. de 74):

● *Forme primare*, cu leziuni în interiorul sistemului hipofizosuprarenal și cu secreție suprarenală „independentă":

— boala Cushing: tumoarea hipofizară și hiperplazie suprarenaliană bilaterală;
— forma Iţenko-Cushing: dereglări lezionale sau funcționale hipotalamice, care antrenează hipersecreția de ACTH și apoi de cortizol;
— forma de adenom suprarenalian hipersecretant de cortizol;
— forma de adenocarcinom sau carcinom suprarenalian hipersecretant de cortizol.

● *Forme paraneoplazice*, în care se secretă un ACTH ectopic de către neoplasmele viscerale (bronhopulmonare, pancreatice, timice); secundar, apare hiperplazia și hiperfuncția suprarenală.

● *Forme secundare*, cu hipercorticism și secreție suprarenală „dependentă";

— forma benignă: după *stress* psihic sau fizic;
— forma iatrogenă: după corticoterapie sau ACTH administrate în cure prelungite;
— forma reactivă (descrisă de Milcu), cu același mecanism ca forma benignă, dar în care după încetarea agentului nociv hipersecreția suprarenală persistă.

Scanned with OKEN Scanner

a.4. DIAGNOSTIC

În fața unui bolnav cu obezitate avînd simptome și semne evidente de hipercorticism, diagnosticul comportă doar elucidarea formei clinice de sindrom suprarenometabolic. Se va face diferențierea de sindromul suprarenogenital al adultului. În eventualitatea în care tabloul clinic nu este sugestiv pentru hipercorticism, dar explorările paraclinice evidențiază o hiperfuncție suprarenală moderată, problema esențială de diagnostic este următoarea: aceste tulburări sînt secundare obezității sau reprezintă o formă atipică, încă neconturată de sindrom suprarenometabolic? Adeseori, pentru elucidare, apelăm la specialistul endocrinolog. Evoluția în timp este de foarte mare ajutor. Dacă după o scădere ponderală semnificativă tabloul hormonal se normalizează, cauza sa este clar stabilită a fi obezitatea. Rezistența obezului la tratamentul hipocaloric și accentuarea modificărilor hormonale conduc la diagnosticul de sindrom suprarenometabolic.

Un element care pretează la confuzii este existența vergeturilor. În sindromul suprarenometabolic, acestea au un colorit roz-violaceu sau roșu, în timp ce în obezitatea simplă, dacă sînt prezente, au culoare albă sau, eventual, albă-roză.

a.5. PARTICULARITĂȚI PATOGENETICE

Elementele obezogene ale sindromului suprarenometabolic sînt hipercortizolismul și hiperinsulinismul. Cortizolul singur are efect lipogenetic. Hiperinsulinismul, care apare consecutiv apariției rezistenței la insulină prin factorul postreceptor reprezentat de cortizol, antrenează mecanismele obezogene cunoscute.

b. OBEZITATEA DIN INSULINOM

Aproape jumătate din bolnavii cu insulinom sînt obezi (1). La diabeticii insulinodependenți greșit tratați prin supradozaj, se poate ajunge la obezitate printr-un cerc vicios patogenetic foarte greu de întrerupt. Se știe că hiperinsulinismul exogen sau endogen are efecte obezogene prin mecanismele descrise. Deoarece obezitatea diabeticilor hiperinsulinizați formează obiectul diabetologiei și nu este secundară unei boli endocrine hipersecretante de insulină, în cele ce urmează vom analiza doar aspectele legate de obezitatea din insulinom.

b.1. NOSOLOGIE

Termenul de i n s u l i n o m cuprinde un tablou clinic caracterizat în principal prin semne și simptome de hipoglicemie bazală, iar din punct de vedere morfopatologic prin existența unor entități recent sistematizate astfel (80):

— adenoame benigne singulare; cele mai frecvente (68%);
— microadenomatoza diseminată (10%);

Scanned with OKEN Scanner

— carcinomul insular (8%), cu frecvente metastaze regionale sau la distanță;
— neoplasmul poliendocrin tip I (10%), care produce în pancreasul endocrin adenoame singulare, multiple, carcinoame sau microadenomatoză;
— nesidioblastomul: proliferarea difuză benignă a pancreasului insular;
— hiperplazia insulară (recent descrisă).
După cum se remarcă, „insulinomul" poate fi benign sau malign (80).

b.2. TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic al obezității la bolnavii cu insulinom nu prezintă nici o particularitate. De fapt, la acești bolnavi ceea ce domină este hipoglicemia bazală, hiperfagia, crizele de hipoglicemie declanșate de eforturi fizice și apariția treptată a simptomelor și semnelor legate de encefalopatia hipoglicemică.

b.3. PROBLEME DE DIAGNOSTIC

În fața unui obez la care se ridică problema existenței unui insulinom, se impune efectuarea următoarelor investigații (74, 79, 80):

— *Glicemia „de foame" (la 24, 48, 72 ore).* Dacă după 24 ore de foame nu apare hipoglicemia (< 50 mg/100 ml), se va urmări în continuare 48 și respectiv 72 ore. De regulă, în caz de insulinom, la bărbat se ajunge la valori de 35 — 40 mg/100 ml. În cazul femeilor, valorile sînt mai mari cu 10 — 15 mg/100 ml. Practicarea unui exercițiu fizic viguros (1 — 2 ore) în timpul foamei induce hipoglicemia la bolnavii cu insulinom, spre deosebire de cazurile de hipoglicemie funcțională sau reactivă, unde de regulă valorile glicemice cresc.

— *Insulinemia „de foame" (la 24, 48, 72 ore).* Urmărită concomitent cu glicemia, valorile IRI scad la un subiect normal de la 20 — 24 μU/ml pînă la 4 — 7 μU/ml (determinări efectuate la 24, 48 și 72 ore). În caz de insulinom, se produce o creștere a concentrației IRI, dar nu la toți bolnavii. S-au descris bolnavi cu acest diagnostic la care IRI s-a menținut în timpul foamei la valori normale.

— *Raportul IRI/glicemie.* La subiecți normali după foame de 12 ore raportul este:

$$\frac{\text{IRI } (\mu\text{U/ml})}{\text{glicemie (mg/100 ml)}} = 0{,}30.$$

Prelungirea foamei pînă la 72 ore menține constant valoarea acestui raport. În cazurile de insulinom, raportul crește constant și semnificativ.

În obezitatea simplă datorită hiperinsulinismului și hipoglicemiei bazale, valoarea raportului crește, mimînd aspectul din insulinom. Totuși, în obezitate glicemia bazală valorile de sub 55 mg/100 ml reprezintă o raritate, așa încît diferențierea este facilă. Tot ca o modalitate de diferențiere de insulinom este necesară urmărirea dinamică a raportului, care are tendința de creștere în tumorile insulare și de stabilizare în obezitatea simplă.

Scanned with OKEN Scanner

— *Proinsulina bazală* (PLM în nomenclatura descrisă).

În 85% din cazurile de insulinom, valoarea PLM depășește cu 25% concentrația IRI, fiind considerată ca o anomalie deosebit de semnificativă pentru această boală.

— *Teste de suspensie a secreției de insulină* se execută prin infuzia de:
— insulină de pește,
— peptid C,
— proinsulină,
— somatostatin.

Toate acestea sînt costisitoare și ca atare nu au intrat în uzul curent.

— *Teste de stimulare a secreției de insulină* se execută cu Tolbutamid, leucină, glucagon, glucoză (TTGO). Ultima probă diferențiază hipoglicemia bazală de o hipoglicemie reactivă. Testul cu Tolbutamid pare că este destul de fidel, deși sînt și păreri contrarii.

— *Alte teste.* Se vor explora funcțiile paratiroidiană, pituitară și suprarenală, deoarece insulinomul poate să facă parte din adenomatoza poliendocrină (tip I).

La unii bolnavi, este utilă dozarea NSILA-S, în special dacă sînt tumori non-pancreatice mezodermale, epidermale sau endodermale.

— *Pentru localizarea insulinomului* beneficiem de:
— arteriografia pancreatică (infidelă);
— cateterizarea venei splenice și portale și dozarea IRI.

Se cunosc și alte metode dar nici una nu oferă certitudinea diagnosticului.

c. OBEZITATEA ȘI OVARUL POLICHISTIC (SINDROMUL STEIN-LEVENTHAL)

Obezitatea face parte adesea din tabloul clinic al femeilor cu ovar polichistic, alături de hiperfagie, dismenoree, sterilitate și hirsutism. Explorările paraclinice evidențiază hipofuncție gonadică, hipersecreție suprarenală și hiperinsulinism (1). Ovariectomia parțială amendează în parte obezitatea și celelalte anomalii (1).

d. FALSA ETICHETARE A UNOR OBEZITĂȚI ENDOCRINE

În mod eronat sînt etichetate ca fiind de origine endocrină obezitățile care apar legate de climax. Este sigură participarea mecanismelor endocrine obezogene, dar climaxul nu este o boală, ca atare obezitatea nu poate fi secundară. Așa cum am discutat anterior în climax, în cursul pubertății sau sarcinii există un moment obezogen. Obezitatea legată de aceste circumstanțe este de tip primar.

Alteori sînt etichetate ca obezități și stări care de fapt nu se caracterizează prin creșterea masei țesutului adipos. Așa este cazul hipotiroidismului (mixedemului), unde predomină retenția hidrosodată și edemul cu caracterele particulare bine cunoscute. Tot în acest sens, citățm cazul hipogonadismului masculin. Aici însă nu este prezentă obezitatea ci scăderea masei musculare, motiv pentru care țesutul adipos pare augmentat. Aspectul tipic este realizat de eunucoidism (6).

Scanned with OKEN Scanner

I. OBEZITATEA HIPOTALAMICĂ

Primele descrieri ale asocierii tumoare hipotalamică, obezitate, imaturitate sexuală — cunoscut și sub numele de sindrom adipozogenital — sînt făcute de Babinski în 1900 și Fröhlich în 1901 (sindromul Babinski—Fröhlich) (82). De atunci s-au comunicat numeroase circumstanțe lezionale hipotalamice, care produc printre alte modificări și obezitate. Concomitent, s-au efectuat variate experiențe pe animale (cap. II.2.), conturîndu-se treptat un cadru nosologic care azi este admis unanim (1). Cea mai completă descriere a obezității hipotalamice a fost făcută de Bray și Gallagher, în 1973 (82).

a. TABLOUL CLINIC. PREVALENȚĂ

Obezitatea hipotalamică este rară. Bray și Gallagher (82) comunică 10 cazuri personale, iar descrierea lor se bazează pe prelucrarea a 69 observații din literatură. Pentru a avea o imagine mai fidelă a variației bolii, redăm mai jos unele cifre comunicate de aceiași autori (82). Examinînd retrospectiv foile de observație a 2 316 bolnavi operați pentru craniofaringiom, ei găsesc menționată obezitatea doar la 285, ceea ce înseamnă 12%. Dacă avem în vedere faptul că craniofaringiomul este cauza cea mai frecventă a obezității hipotalamice, alături de constatarea unanim admisă că această tumoare este foarte rară, prevalența foarte redusă a acestui tip de obezitate este evidentă.

Debutul obezității este relativ brusc, poate cel mai bine marcat de bolnavii cu obezitate. Aceștia devin hiperfagici în cadrul unui comportament alimentar abuziv și cîștigă în greutate rapid și progresiv. Rareori vor depăși 140 kg (1). Nu se constată nici o particularitate în topografia țesutului adipos.

Treptat apar semne și simptome produse de tumoare sau boala care afectează hipotalamusul (82):

— cefalee, rebelă la tratamentul antalgic (72%)*;
— tulburări de vedere, eventual cu reducerea cîmpului vizual (72%);
— reducerea funcției de reproducere (56%);
— somnolență și reducerea capacității de concentrare (40%);
— tulburări de comportament (20%);
— convulsii (7%);
— diabet insipid cu poliurie și polidipsie (35%).

În capitolul II.2.4.C. am expus cauzele mai frecvente ale obezităților endocrine. Precizăm că ne referim la boli care afectează hipotalamusul, obezitatea fiind secundară (tabelul II.1.15). Nu subscriem la etichetarea ca obezități secundare hipotalamice a acelor stări în care mecanismele obezogene presupun și implicarea hipotalamusului, așa cum sînt redate în clasificarea din tabelul II.1.14. Ar trebui în acest caz să afirmăm că toate obezitățile sînt hipotalamice pentru că este greu de presupus că această regiune topografică a sistemului nervos central să nu participe prin așa-numiții centri ai foamei și ai sațietății la geneza vreunei forme de obezitate.

Procentele indică frecvența simptomelor și semnelor la cei 69 bolnavi analizați de Bray și allagher (82).

Scanned with OKEN Scanner

Redăm după Bray și Gallagher (82), cauzele morfopatologice ale obezității la cele 69 cazuri prelucrate din literatură:

— craniofaringiom: 32 cazuri;
— adenom: 4 cazuri;
— angiosarcom: 1 caz;
— gliom: 3 cazuri;
— chist: 3 cazuri;
— carcinom epidermoid : 2 cazuri;
— nespecificat: 11 cazuri;
— colesteatom: 1 caz;
— hamartom: 3 cazuri;
— ganglioneurom: 1 caz;
— epiteliom: 2 cazuri;
— meningiom: 1 caz.

La aceste cazuri, Bray (1) adaugă alte 10 observații personale, la care cauza obezității a fost predominant tumorală (7 cazuri). Într-un caz, plusul ponderal a apărut după un accident de circulație, la cel de al doilea după apariția unui anevrism de arteră carotidă, iar la cel de al treilea după o meningită.

b. TULBURĂRI METABOLICE ȘI ENDOCRINE

Rata metabolismului bazal nu este modificată în obezitatea hipotalamică (1, 82).

Studiul compoziției și cuantificării diferitelor compartimente nu relevă nici o modificare față de obezitatea primară sau endocrină (1, 82). Nu se constată modificări nici în ceea ce privește compoziția, lipogeneza sau lipoliza la nivelul țesutului adipos (1, 82). Se evidențiază totuși o diferență între obezitatea hipotalamică și cea primară în ceea ce privește activitatea glicerolfosfatdehidrogenazei. Fracțiunea mitocondrială a enzimei este mai mare, iar dehidrogenaza solubilă este mai redusă în țesutul adipos juvenil de la bolnavii cu obezitate hipotalamică.

Tulburarea metabolică majoră în obezitatea hipotalamică este hiperinsulinismul (1, 82). Acesta apare atît bazal, cît și după stimularea cu glucoză sau aminoacizi. Cuantificat și comparat, se constată amploarea sa deosebită în obezitatea hipotalamică, comparativ cu obezitatea primară. Hiperinsulinismul explică hiperfagia acestor bolnavi.

Toleranța la glucide poate fi normală sau scăzută în obezitatea hipotalamică (1, 82).

Modificările funcțiilor endocrine sînt variate și necaracteristice. Cele mai frecvente sînt (82):

— tulburările gonadice: amenoree, hipomenoree, galactoree și, mai rar, creșterea libido-ului la bărbat;
— diabetul insipid, care apare în 35% din cazuri;
— secreția hormonului somatotrop, a hormonilor tiroidieni și a celor suprarenali nu este modificată față de obezitatea primară.

Scanned with OKEN Scanner

c. DATE ADIPOCITOMETRICE

Majoritatea autorilor (1, 82, 83, 84) constată la cei mai mulți bolnavi cu obezitate hipotalamică hipertrofia adipocitară. Rareori este prezentă hiperplazia. Aceasta concordă cu observația că în acest tip de obezitate creșterea ponderală nu depășește nivelul de 140 kg (82).

J. FORME SPECIALE DE OBEZITATE. DATE GENERALE

În grupul „formelor speciale" de obezitate, includem trei categorii distincte:

- *Obezitatea generalizată care însoțește anumite boli genetice*:
  - sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl (LMBB);
  - sindromul Alström;
  - sindromul Prader-Labhart—Willi;
  - sindromul Morgagni—Stewart—Morel (MSM);
  - boala stocajului de trigliceride.
- *Obezitățile cu depuneri particulare de țesut adipos*
  - *paralipodistrofiile*:
    - obezitatea hiperginoidă" — sindrom Barraquer—Simons;
    - steatofagia;
    - obezitatea hiperandroidă;
  - *lipomatozele*:
    - dureroase: — boala Dercum;
      - liposcleroza;
    - nedureroase: — lipoame subcutanate;
      - lipoame viscerale, interne etc.
- *Alte forme de obezitate*:
  - distrofia lipofilă;
  - obezitatea cu retenție hidroelectrolitică;
  - obezitatea cu tulburarea metabolismului proteic;
  - obezitatea monstruoasă.

Vom descrie aceste forme de obezitate conform sistematizării prezentate.

K. SINDROMUL LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL (LMBB)

În anul 1866, Laurence și Moon descriu un sindrom caracterizat prin: degenerescență retiniană, obezitate, întîrziere mentală și hipogenitalism (1). Bardet, în 1920, menționează în plus polidactilia, iar Biedl, în 1922, evidențiază caracterul familial al sindromului (1). Ulterior, tabloul clinic este completat prin: descrierea cardiopatiei congenitale, strabismului și nefropatiei (1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11).

Boala apare la ambele sexe. Obezitatea debutează în copilărie, fiind progresivă (1). Frecvența ei în cadrul sindromului LMBB este de 88,8% la bărbați și de 93,8% la femei (Bell, cit. de 1). Creșterea ponderală este destul de importantă, atingîndu-se uneori valori de 200 kg (1).

Scanned with OKEN Scanner

Recent, s-a încercat o defalcare a sindromului LMBB în (85):
— sindromul Bardet-Biedl (BB);
— sindromul Laurence-Moon (LM), pe următoarele considerente:
— polidactilia este prezentă în sindromul BB și absentă în sindromul IM;
— obezitatea este prezentă numai în sindromul BB;
— în plus, în sindromul BB întîlnim scăderea toleranței la glucide, iar în sindromul LM paraplegie spastică.

Studiindu-se funcția endocrină la bolnavii cu sindromul BB se evidențiază (85):

— la bărbați: degenerescență testiculară progresivă, cu valori normale ale testosteronului plasmatic;

— la femei: un comportament plasmatic normal al hormonului luteotrop, foliculinizant (FSH), cît și

— funcția hipotalamică-hipofizară normală (STH și prolactina bazale și stimulate sînt în limite normale);

— atît la bărbați, cît și la femei se evidențiază hiperinsulinism.

Cauza și mecanismele de producere ale sindromului LMBB nu se cunosc. În cazul sindromului BB, hiperinsulinismul poate explica obezitatea.

L. SINDROMUL ALSTRÖM

Sindromul Alström a fost descris în 1959 de Alström și colab. (cit. de 1) sub forma unui tablou clinic caracterizat prin: obezitate, tulburări grave de vedere mergînd pînă la orbire, deficit motor și diabet zaharat. Semnul cel mai precoce și mai dramatic este orbirea, care apare în primii doi ani de viață și este datorită degenerescenței retiniene. Obezitatea apare după vîrsta de 2 ani și poate atinge niveluri foarte mari (200 kg) (1). Diabetul zaharat apare mai tîrziu, aproximativ odată cu deficitul motor. Uneori, se constată hipogonadism și *acanthosis nigricans* (1).

Diferențierea sindromului Alström de sindromul LMBB se face prin absența polidactiliei și a întîrzierii mentale (1).

M. SINDROMUL MORGAGNI—STEWART—MOREL (MSM). HIPEROSTOZA FRONTALĂ INTERNĂ

Sindromul este caracterizat prin virilism pilar, obezitate, hiperostoză frontală internă, grupaj de semne ce apare aproape exclusiv la femeile vîrstnice, legat de climax (1).

Obezitatea asociată hirsutismului a fost descrisă în 1761 de Morgagni. Stewart, în 1928 și Morel în 1937 completează tabloul prin manifestările neuropsihice și, respectiv, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat (86). De atunci, s-au comunicat numeroase cazuri de sindrom MSM, deși unii îi contestă existența sau îl consideră a fi foarte rar (1, 8, 86).

Scanned with OKEN Scanner

Hiperostoza frontală internă, adică osteofitoza intracraniană cu îngroșarea osului frontal este semnul cardinal fără de care nu poate fi stabilit diagnosticul. Este posibilă și îngroșarea tăbliei interne a osului occipital (86).

Obezitatea precede diagnosticul întregului sindrom, fiind în special de tip ginoid. Poate fi asociată cu diabetul zaharat, care de regulă apare ulterior (1, 8).

Virilismul pilar este constant întîlnit și, în contextul clinic menționat, ne obligă la o interpretare în direcția sindromului MSM.

Alte manifestări sînt: labilitate neuropsihică, hipertensiune arterială, hipotonie musculară, cefalee, vertij, hiperlipoproteinemie (1, 8, 86).

Remarcabilă este prezența aproape constantă, la rudeniile de gradul I, a obezității și hipertensiunii arteriale (86).

Cauza și mecanismul de producere a sindromului nu se cunosc. Autopsia a patru bolnave (Morel, cit. de 1) a evidențiat degenerescență grasă în zona ventriculului trei. Nu s-a stabilit nici o corelație între hiperostoză, obezitate și celelalte modificări.

N. SINDROMUL PRADER—LABHART—WILLI (PLW)

Denumirea corectă a acestui sindrom este cea pe care am consemnat-o noi și nu prin omiterea lui Labhrat, care în descrierea inițială a avut merite incontestabile. Din motive greu de înțeles, în literatură sînt consemnate doar numele lui Prader și Willi sub forma „sindromului PW". El a fost comunicat pentru prima dată în 1956 de către cei trei autori în ordinea menționată (1, 88).

Sindromul PLW se caracterizează prin (1, 88): hipotonie musculară, întîrziere și deficit mental, obezitate, deficit statural, hipogenitalism.

Obezitatea debutează precoce, de regulă în primii trei ani de viață și treptat devine monstruoasă. Are o distribuție caracteristică în jumătatea superioară a corpului cu respectarea extremităților inferioare, care astfel apar de volum foarte redus (acromicrie) (88). Hiperfagia acestor copii îmbracă aspectul unei bulimii extreme. Ei ingerează în special glucide. Restricția calorică este foarte greu suportată, copiii devin nervoși, reclamă imperios mîncarea. Deși scad ponderal în urma dietelor hipocalorice, aceasta este de scurtă durată (88).

Tulburările de creștere sînt rapid observate, fiind asociate cu deficitul mental îmbrăcînd tabloul oligofreniei (88).

Hipogenitalismul este franc. La băieți, se constată hipoplazie scrotală și criptorhidism, iar la fete amenoree primară. La ambele sexe, caracterele sexuale secundare sînt mult reduse (88).

Hipotonia musculară este foarte marcată, copiii zăcînd flasci în pat. Ea este probabil de origine centrală. Totuși, electroencefalograma, examenul radiologic și examenul morfopatologic al sistemului nervos și muscular arată valori normale (88).

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul zaharat se întîlnește cu o frecvență de 10 — 20%, fiind noncetogen. Rareori este necesară administrarea insulinei (88). Răspunsul insulinic la administrarea glucozei este variat: normal, scăzut sau crescut (87).

Studiind aspectele metabolice ale sindromului PLW, Bier (87) nu evidențiază nici o tulburare legată de activitatea hipoproteinlipazică sau lipoliza de la nivelul țesutului adipos.

Cauza sindromului PLW nu se cunoaște. Se crede că ea operează intrauterin (87). O transmitere genetică clară nu a fost demonstrată pînă în momentul de față (1). Cei mai mulți părinți ai copiilor cu sindrom PLW sînt normali. Totuși, prin evidențierea sindromului la trei frați gemeni (Birissenden și Levy, cit. de 1) și la doi frați gemeni (Ikeda, cit. de 1), se vehiculează tot mai mult ideea că anomalia este transmisă genetic (1).

O. BOALA STOCAJULUI DE TRIGLICERIDE

În 1974, Galton și colab. (89) descriu o anomalie caracterizată prin acumulare excesivă de țesut adipos pe fața dorsală a mîinii. Era vorba de un copil la care s-a evidențiat la acest nivel un sever deficit al lipolizei. Aceeași anomalie este prezentă și în țesutul adipos periferic. Se sugerează un defect legat de activarea adenilciclazei (1, 89).

Ulterior, Gilbert (90) și Atkinson (91) descriu acest tablou la alți 6 bolnavi, demonstrînd totodată caracterul său familial.

Galton (89) afirmă existența a trei tipuri de „boală a stocajului de trigliceride":

— tipul I: caracterizat prin deficitul activării adenilciclazei, rezultînd deci un nivel scăzut al cAMP;

— tipul II: în care, deși nivelul cAMP este normal, el nu este capabil să activeze lipaza;

— tipul III: cunoscut și sub numele de xantomatoză primară familială, în care anomalia privește activitatea lipazei acide.

Toate cele trei tipuri se caracterizează prin obezitate, depuneri anormale de țesut adipos, prezența de celule „spumoase" în viscere. Aceste anomalii au caracter familial (1).

P. PARALIPODISTROFIILE

Vague (20) înmănunchează sub termenul de o b e z i t ă ț i d i s t r o f i c e depunerile anormale de țesut adipos sub forma:

— **paralipodistrofiilor** și
— **lipomatozelor.**

Paralipodistrofiile cuprind acele forme de obezitate în care este exagerată depunerea de țesut adipos în regiunile topografice descrise în cazul obezității comune simple generalizate. Aici sînt cuprinse două aspecte.

a. OBEZITATEA HIPERANDROIDĂ

Obezitățile hiperandroide se caracterizează printr-o depunere foarte accentuată a țesutului adipos în jumătatea superioară a corpului (fig. II.3.6). Adipocitele prelevate din regiunea deltoidiană sînt intens hipertrofiate comparativ cu cele din regiunea retrotrohanteriană, care sînt mult mai mici (20).

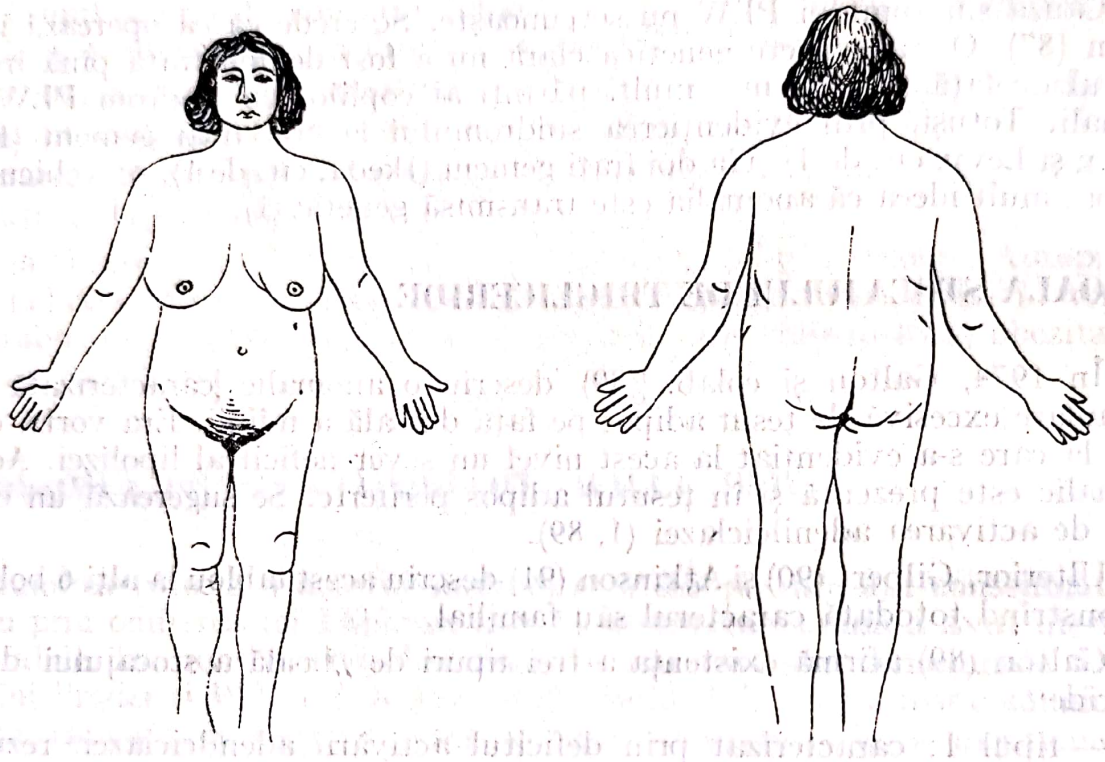


Fig. II.3.6. — Obezitatea hiperandroidă (după Vague, 20).

b. OBEZITATEA HIPERGINOIDĂ

Obezitățile hiperginoide sînt descrise sub forma depunerilor masive de țesut adipos în jumătatea inferioară a corpului (așa încît adipocitele retrotrohanteriene sînt de volum foarte mare comparativ cu cele provenite din regiunea deltoidiană) (20). Se cunosc două variante ale acestor forme:

b.1. SINDROMUL BARRAQUER–SIMONS (BS)

Prima descriere a viitorului sindrom o face Hollander în 1910 sub denumirea de obezitate. În 1911, Simons o definește ca lipodistrofie progresivă, iar în 1920 Günther o numește *lipomatosis atrophicans*. În sfîrșit, Barraquer în 1930, studiază în profunzime tablouri clinice asemănătoare, care de atunci sînt cunoscute sub numele de „sindrom Barraquer-Simons".

Tabloul clinic al sindromului BS (fig. II.3.7.) se caracterizează prin prezența unui tip morfologic particular de depunere a țesutului adipos în jumătatea inferioară a corpului, în timp ce în jumătatea superioară acesta este mult redus (3, 8, 7, 9, 20). Demarcația între cele două regiuni este dată de

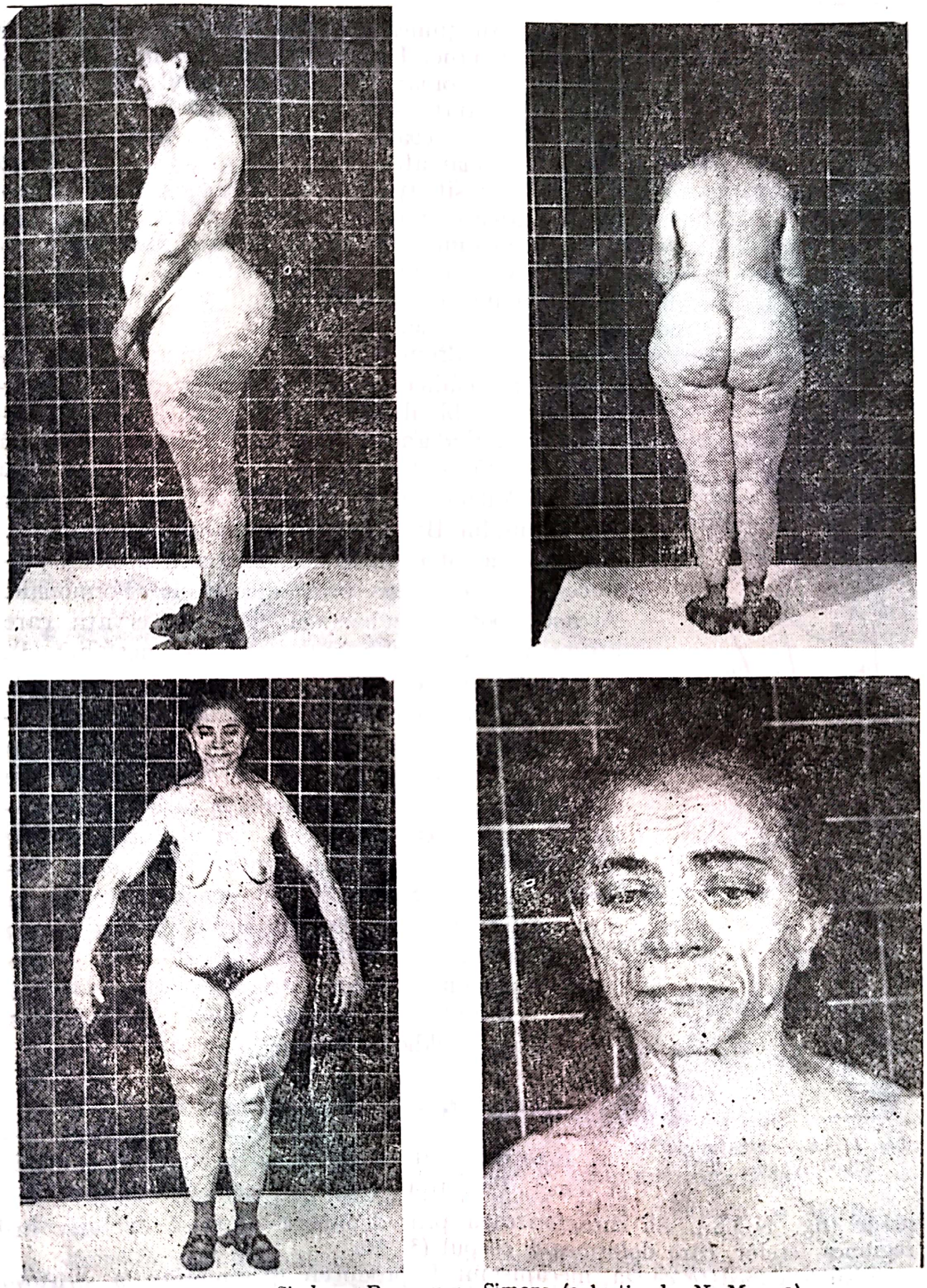


Fig. II.3.7. — Sindrom Barraquer—Simons (colecția dr. N. Mosora).

Scanned with OKEN Scanner

crestele iliace. Cel mai frecvent, afecțiunea apare la femei, descriindu-se la mai multe generații din aceeași familie. Debutul este situat în copilărie și boala se dezvoltă treptat. Adultele bolnave prezintă aspectul tipic: slăbire extremă și simetrică a feței și jumătății superioare a corpului, alături de depunerea diformă de grăsime pe fese, coapse și gambe (3). Uneori, atrofia țesutului adipos la față este atît de marcată încît se descrie aspectul de „față de mort" (Beithose, cit. de 3). Sînt situații în care, deși există o depunere diformă a țesutului adipos, greutatea corporală nu crește. „Curele" de slăbire reduc și mai mult țesutul adipos în jumătatea superioară a corpului, influențînd prea puțin volumul adipozității din jumătatea sa inferioară.

Cauza și mecanismele de producere ale sindromului BS nu se cunosc. S-au emis diferite ipoteze în raport cu unele fapte de constatare. Astfel Hoff (cit. de 3), descriind la bolnave cu sindrom BS calcifieri intracraniene și tulburări diencefalice, consideră că acestea ar fi răspunzătoare de tabloul clinic. Nu se explică totuși caracterul familial al anomaliei și nici segregarea regională atît de clară dintre atrofia și hipertrofia țesutului adipos. Pollack (cit. de 3) postulează în prima parte a sindromului BS o hipofuncționalitate diencefalică, ce induce atrofia. În faza a doua, este posibilă producerea hipertrofiei prin mecanisme hormonale. Această ipoteză se bazează și pe observații care atestă instalarea sindromului după o encefalită (3).

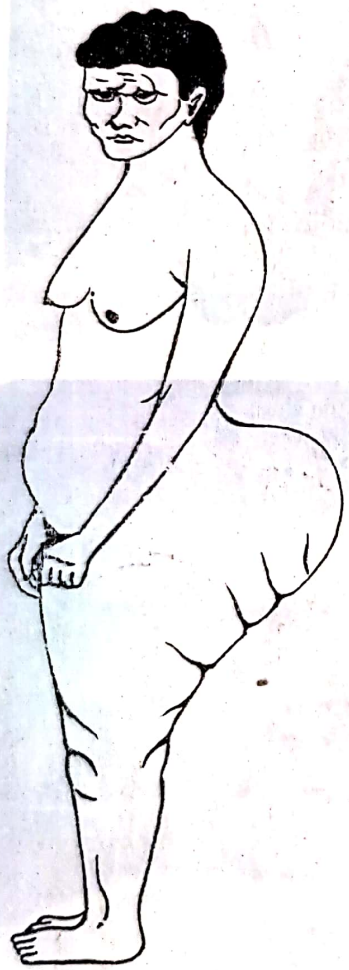


Fig. II.3.8. — Steatofigie (după Vague, 20).

Fără a avea o explicație completă, se admite că, în succesiunea anomaliei, atrofia apare prima și hipertrofia o urmează. Este aproape certă participarea sistemului nervos periferic, afirmație bazată pe experiențe efectuate la animale, la care s-a demonstrat că secționarea unor nervi sau plexuri nervoase este urmată de acumularea țesutului adipos în teritoriul respectiv. S-a descris și fenomenul invers, în care atrofia adipoasă apare în urma excitării unor ramuri nervoase (Wertheimer, cit. de 3). Asocierea dintre neurinom și lipom este un exemplu elocvent al legăturii dintre sistemul nervos și țesutul adipos (Grosser și Brockhoff, cit. de 3).

b. 2. STEATOFIGIA

Este o obezitate hiperginoidă întîlnită numai la femei. Prototipul este descrierea făcută la boshimane (fig. II.3.8.). Se caracterizează prin depunere adipoasă exclusiv în regiunea feselor, care deformează corpul (3, 20).

Nu se cunoaște cauza, mecanismul de producere și semnificația steatofigiei (3. 20).

Scanned with OKEN Scanner

R. LIPOMATOZELE

a. DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE

Lipomatoza este boala caracterizată prin prezența în organism a lipoamelor: unice sau multiple, simetrice sau asimetrice, dureroase sau nedureroase, superficiale sau profunde.

Lipomul este definit prin acumulare excesivă, dar bine delimitată, de țesut adipos în regiuni unde prezența sa este neobișnuită sau foarte redusă. Se prezintă sub forma unor tumori moi, de dimensiuni variabile — de obicei 1 — 2 cm —, dar s-au descris și lipoame cu diametrul de 15 cm (1). Din punct de vedere histologic, se remarcă o capsulă, în interiorul căreia se află țesut adipos de aspect normal.

Pe baza datelor din literatură (1, 3, 98) și a experienței personale, prezentăm următoarea sistematizare a grupului destul de eterogen al lipomatozelor:

— Lipomatoze nedureroase

Subcutanate:

- asimetrice: — unice (oligo- sau monolipom)
  — multiple
- simetrice: la membrele inferioare (sindromul Roth-Paillard)
  — în jumătatea superioară a corpului (sindromul Launois-Bensaud).

profunde: aproape în toate organele și aparatele corpului uman.

— Lipomatoze dureroase

— Boala Dercum
— Liposcleroza: — Sindromul Rothman-Makai
— Sindromul Pfeiffer—Weber—Christian

b. ETIOPATOGENEZĂ. PATOMETABOLISMUL ȚESUTULUI LIPOMATOS

Depunerea în exces și localizată a trigliceridelor la nivelul țesutului adipos este consecința a două anomalii (Galton, 102):

— eroare în reglarea metabolică — eventualitate întîlnită în cazul lipoamelor;

— eroare înnăscută a metabolismului adipocitar, care caracterizează boala stocajului de trigliceride.

Din punct de vedere metabolic, lipoamele se caracterizează prin:

— *creșterea încorporării acetatului* în acizii grași (Gelhorn și Marks, cit. de 1);

anomalie reglatorie a căii glicolitice, caracterizată prin lipsa inhibiției prin citrat a conversiunii fructozo-6-fosfatului în fructozo-1,6-difosfat. În țesutul adipos normal, citratul reduce această secvență metabolică prin

inhibiția fosfofructokinazei (102). Lipsa inhibiției glicolizei prin citrat poate fi cîștigată și înnăscută (102). Consecința acestei anomalii poate fi exprimată prin următoarele secvențe:

inhibiția deficitară a glicolizei
↓
producția crescută de alfa-glicerolfosfat
↓
sinteză crescută de trigliceride
↓
lipom

— *Inerția lipolizei simulate la catecolamine* este poate cea mai importantă modificare metabolică semnalată în țesutul lipomatos (93). Astfel, la adipocitele provenite din lipoamele bolnavilor cu sindrom Launois—Bensaud, deși se evidențiază o rată lipolitică bazală normală, după adaosul de noradrenalină rata lipolitică rămîne practic nemodificată (99). Stimularea lipolizei în țesutul lipomatos se obține numai prin teofilină și dibutiril-cAMP (93). Se postulează că aceste anomalii se datorează unor perturbări metabolice intracelulare care preced formarea cAMP. Afirmația se bazează pe faptul că, în condiții bazale, ATP în adipocitele lipomatoase și cele extralipomatoase are o concentrație identică. Diferența netă survine în momentul în care se adaugă noradrenalină în mediul de cultură. Aceasta scade concentrația ATP-ului în adipocitele extralipomatoase denotînd participarea sa la formarea cAMP. Fenomenul nu este prezent în adipocitele lipomatoase numai dacă în mediu este adăugată teofilina. Se conturează astfel tabloul biochimic al unui țesut adipos lipomatos inert la cel mai important stimul lipolitic fiziologic, catecolaminele. Este greu de afirmat dacă anomalia este produsă de un defect legat de receptorii beta-adrenergici sau de perturbarea transmiterii stimulului hormonal (93).

Cauzele și mecanismul de producere al lipoamelor nu sînt cunoscute. Studiile efectuate la bolnavii cu sindrom Launois-Bensaud (93) scot în evidență faptul că anomalia este asociată cu alcoolismul, scăderea toleranței la glucide, hiperlipoproteinemia, hiperuricemia sau guta. Constatarea că după ameliorarea acestor condiții sau factorii posibili patogenetici lipomatoza persistă, conduce la ideea că sindromul L—B este o boală primară, specifică a țesutului adipos (93).

Se consideră că masa lipomatoasă începe să se dezvolte în viața embrionară sub forma hiperplaziei exagerate (neoplazie) de preadipocite sau adipoblaști. Aceste celule dispun de capacitatea de a sintetiza trigliceride, așa încît ulterior se vor transforma în adipocite adulte, dar care, spre deosebire de cele provenite din țesutul adipos normal, sînt de volum mult mai mic. Nu se știe și nu se poate explica de ce țesutul lipomatos apare în unele cazuri simetric în regiuni topografice fixe și întotdeauna bine delimitat.

c. TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic al lipomatozelor este polimorf, depinzînd de numărul, localizarea, mărimea și tipul lipoamelor.

Scanned with OKEN Scanner

Lipoamele nedureroase subcutanate pot fi unice sau multiple simetrice sau asimetrice. Prin mărimea lor, deformează regiunea anatomică respectivă. La palpare sînt de consistență redusă, neaderente de țesutul subiacent sau tegumente, nedureroase și bine delimitate. De obicei, sînt în număr de 2 — 3, dar s-au descris la un bolnav și 500 lipoame, ceea ce înseamnă că nu poate fi elaborată nici o regulă în acest sens.

Lipoamele interne sau profunde pot fi întîlnite în orice organe sau aparat din organism. Prin mărime, loc și efectele mecanice exercitate, se pot manifesta pe plan clinic.

Lipomatoza dureroasă furnizează un tablou clinic distinct, dominat — conform denumirii — de durere.

Vom descrie în continuare particularitățile unor forme de lipomatoză.

c.1. SINDROMUL LAUNOIS-BENSAUD. SINDROMUL ROTH-PAILLARD

Sub denumirea de adenolipomatoză simetrică, Launois și Bensaud (cit. de 92) descriu în 1898 o afecțiune caracterizată prin lipoame dispuse în

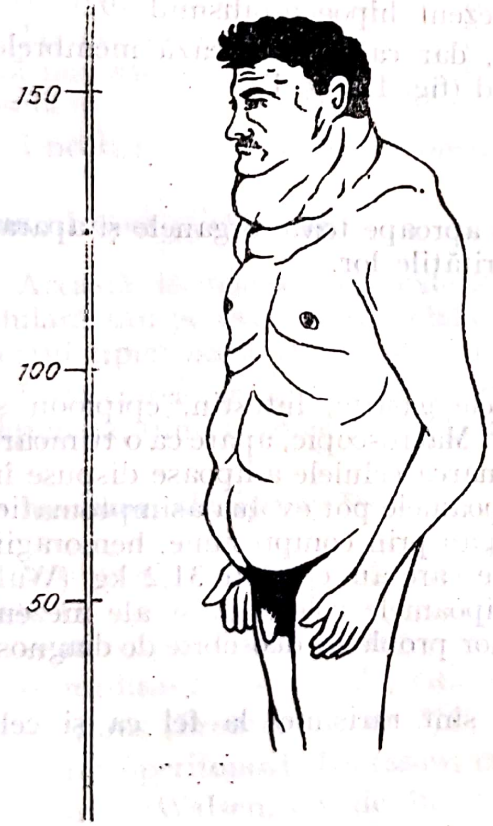


Fig. II.3.9.A. — Sindrom Launois-Bensaud (după Vague, 20).

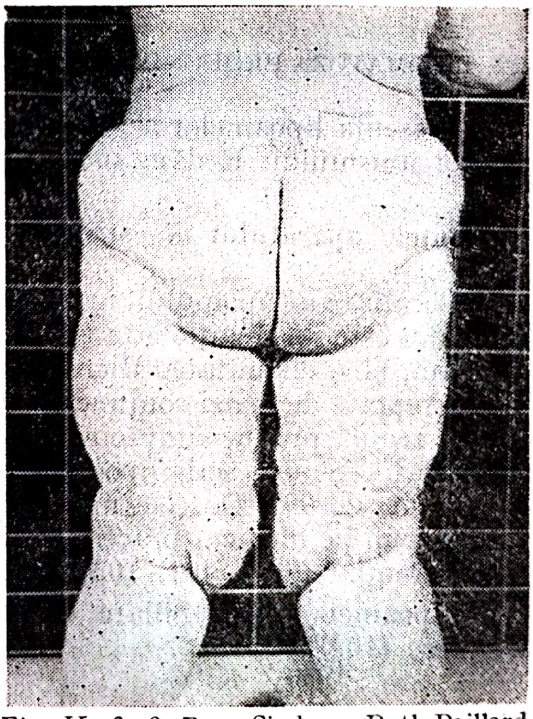


Fig. II. 3. 9. B. — Sindrom Roth-Paillard -(colecția Dr. N. Mosora).

regiunile cervicală posterioară și laterală, supraclavicular, deltoidian, în așa fel încît gîtul apărea foarte mult mărit în volum (fig. II.3.9 A). Întregul aspect a fost definit ca „gulerul Madelung" (92, 98).

Ulterior, s-a demonstrat clar că termenul de adenolipomatoză este impropriu deoarece formațiunile sînt strict lipomatoase, neavînd nici o tangență cu ganglionii. Totodată s-au evidențiat bolnavi cu localizări extinse ale lipoamelor: regiunea mamară, abdominală, inghinală, scapulară, subscapular.

Prin dimensiunile uneori impresionante ale lipoamelor, regiunile anatomo-topografice respective sînt deformate.

Din punct de vedere histologic, lipoamele din sindromul Launois-Bensaud se deosebesc net de lipomatoza multiplă cirsumscrisă deoarece nu au capsulă care să le delimiteze (92).

Debutul bolii este insidios, întotdeauna prin apariția lipoamelor în regiunile cervico-laterală, anterioară și posterioară. Ulterior, este infiltrată centura scapulară, masa subcutanată toracică și cea abdominală. În mod cu totul excepțional, s-au descris lipoame intralingual (Duvoir, cit. de 92), intralaringian (Chahrokhi, cit. de 92), intratoracic (Huguenin, cit. de 92).

Evoluția bolii este lentă și se caracterizează prin creșterea treptată, progresivă, a lipoamelor. Rareori se descriu fenomene neuropsihice: apatie, instabilitate psihică, polinevrită alcoolică, scleroză medulară sistematizată, sindroame piramidale (92). Uneori, este prezent hipogenitalismul (92).

Aceeași formă de lipomatoză simetrică, dar care interesează membrele inferioare, constituie sindromul Roth-Paillard (fig. II.3.9. B).

c.2. LIPOMATOZA PROFUNDĂ (VISCERALĂ)

Prezența lipoamelor a fost semnalată în aproape toate organele și aparatele organismului. Redăm succint particularitățile lor.

Lipoamele aparatului digestiv

Localizarea lipomului în esofag, peretele gastric, intestin, epiploon și mezenter este rar menționată (99 — 101, 103). Macroscopic, apare ca o tumoare lobulată, bine delimitată. Microscopic, se remarcă celulele adipoase dispuse în lobi și septate de benzi conjunctive (103). Lipoamele pot evolua asimptomatic, dar de regulă produc simptomatologia de organ prin compresiune, hemoragii, invaginații. S-au descris lipoame mezenterice care au cîntărit 31,2 kg (Waldeyer, cit. de 99). De cele mai multe ori, lipoamele colonului și ale mezenterului pun pe medicul practician în fața unor probleme deosebite de diagnostic diferențial (99 — 101, 103).

Lipoamele căilor biliare extrahepatice sînt rarisime, la fel ca și cele hepatice (104).

Lipoamele aparatului urinar

Se descriu lipoame renale și, mult mai rar, bazinetale și ureterale (105).

Lipomul renal, în eventualitatea că este destul de voluminos, se poate palpa, bolnavul acuzînd durere lombară, iar la examenul de urină se constată hematurie (105).

Scanned with OKEN Scanner

Tumoarea este localizată peribazinetal sau hilar, fiind bine delimitată de o capsulă. Are culoare galbenă, iar la examenul microscopic se evidențiază adipocitele și septuri fibroase. Poate fi asociată cu miomul, fibromul, angiomul (angiomiolipom) (105).

Lipomul cordului

Această localizare este excepțională (Aube și Fine, cit. de 106), fiind însoțită de acuze variate. Tumoarea este prezentă în epicard sau subendocardic, sub formă nodulară sau de infiltrație masivă, aceasta din urmă pretînd la confuzia cu infiltrația grasă a cordului (106).

Microscopic, nu se deosebește de alte lipoame. Este posibilă transformarea malignă în liposarcom (Crăciun, cit. de 106).

Lipomul bronșic

Lipomul bronșic ocupă ca frecvență locul al treilea printre tumorile conjunctive benigne de la nivelul bronhiilor (106).

Tumoarea este variabilă ca dimensiune, bine delimitată, elastică și prezentă mai ales în bronhiile mari din plămînul stîng (106). Microscopic, nu se deosebește de alte lipoame.

Uneori apar fenomene de obstrucție bronșică.

Lipomul osos și sinovial

Această localizare este excepțională (105). Tumoarea este descrisă în medulară sau periost, fiind mobilă și de consistență redusă. Microscopic, are aspectul tipic: adipocite și benzi fibroconjunctive.

Localizarea în sinovială produce deformarea acesteia, cu impotență funcțională, fiind necesară uneori sinoviectomia și radioterapia (105).

Alte localizări ale lipoamelor

S-au descris și alte localizări ale lipoamelor, mult mai rare ca cele relatate anterior:

— în corpul calos (Holten și Wigmostad, cit. de 3)
— mediastin (Bolone A., cit. de 3)
— timus (Fredell, cit. de 3)
— retroperitoneal (Kolessow, cit. de 3)
— uter (Walsen, cit. de 3).

c.3. BOALA DERCUM

Boala a fost descrisă în 1888 de către Dercum (1, 3, 98, 107). Se caracterizează prin lipoame subcutanate de dimensiuni de 0,5 — 5 cm, mobile, dure și dureroase spontan sau la palpare. Intensitatea durerii variază: poate fi supor-

Scanned with OKEN Scanner

tabilă, alteori necesită consum prelungit de antalgice. Rareori se ajunge la excizia tumorilor, reclamată chiar de bolnav, ca în observația lui Fekete și Herta (107). Debutul lipomatozei este destul de brusc, de regulă legat de obezitate, menopauză, alte tulburări hormonale, epilepsie, instabilitate emoțională (98, 107).

Din punct de vedere microscopic, se constată, alături de adipocite, celule gigante (98).

Explorările biochimice ale adipocitului relevă incapacitatea acestuia de a sintetiza acizi grași cu 18 unități de carbon, saturați sau nesaturați. Nu s-a putut stabili nici o corelație între această anomalie și tabloul clinic.

Cauza și mecanismul de producere ale bolii Dercum sînt necunoscute. S-au pus multe întrebări, în special legate de explicarea durerilor. Heckel susține că acestea sînt prezente doar dacă este asociată celulita (107). Alți autori confirmă boala ca o adiposalgie indusă de modificările climaxului asociate unor particularități psihice (107).

Prognosticul bolii este bun. Se descriu ameliorări și exacerbări spontane.

c.4. PANICULITA ACUTĂ RECIDIVANTĂ — SINDROMUL (BOALA) PFEIFFER-WEBER-CHRISTIAN (PWC)

Boala a fost descrisă de Pfeiffer (1892), Weber (1925) și Christian (1928) (3) și se caracterizează prin:

— apariția unei paniculite subcutanate, dureroase, necrozante și supurative, cu caracter recidivant;

— noduli unici sau multipli, cu dimensiuni cuprinse între 0,5 și 10 cm, fermi sau fluctuenți la palpare;

— febră, reacție leucemoidă, acuze osteoarticulare, modificări hepatice și pancreatice;

— tabloul clinic evoluează timp de 1 — 8 săptămîni, după care cedează; sînt posibile recidive, ce apar la distanță variabilă de primul puseu. Pe o serie de 120 cazuri, s-au semnalat 11 decese.

Spre deosebire de boala Dercum, cu care uneori se poate confunda, aici manifestările apar la femei cu vîrstele cuprinse între 20 — 40 ani.

Paniculita dureroasă sau nedureroasă este descrisă în următoarele circumstanțe (98):

— eritemul nodos și indurat;

— infecții tegumentare;

— traumatisme;

— vasculite.

Din acest motiv, Foster (98) consideră că denumirea de „boala PWC" trebuie înlocuită cu cea de „sindrom PWK" sau, mai corect, cu cea de paniculită acută recidivantă.

Cauzele, mecanismele de producere și semnificația acestor modificări nu se cunosc.

Scanned with OKEN Scanner

c.5. SINDROMUL ROTHMANN-MAKAI (RM)

Sindromul RM a fost descris în 1894 de Rothmann, fiind reluat apoi în 1928 de Makai. Se caracterizează prin apariția bruscă „în cursul nopții" a unor noduli subcutanați, de mărimea unei cireșe. Sînt simetrici și foarte dureroși. Febra lipsește.

c.6. ALTE FORME DE OBEZITATE

În literatură, se descriu forme de obezitate monstruoasă. Prezentăm în tabelul II.3.3. astfel de cazuri culese din literatură.

Tabelul II.3.3.

Cazuri de obezitate monstruoasă. Sinteză a datelor din literatură (după Bray, 1)

Numele	Sexul	Vîrsta în momentul decesului	Greutatea maximă (kg)
Lambert	M	39	335
Darden	M	59	362
Campbell	M	22	332
Valenzuela	M	39	385
Titman	—	36	318
Zadina	M	29	332
Raggio	M	27	318
Maguire	M	31	367
Karns	F	28	338
Nunez	F	23	343
Hall	M	37	318
Pontico	F	35	350
Hughes	M	32	485
Craig	M	38	411
Knorr	M	46	408
King	F	35	381

Distrofia lipofilă sau obezitatea spongioasă sînt termeni care definesc acea formă a obezității — foarte rar întîlnită — ce apare la bolnavii cu denutriție proteică de lungă durată (3).

Sînt citate forme de obezitate care se însoțesc periodic de retenție hidrică. Parhon le-a definit ca obezități hiperhidropexice (74).

II.3.4. DIAGNOSTICUL OBEZITĂȚII

Din cele expuse pînă acum, rezultă că diagnosticul complet și corect al obezității nu este tocmai ușor și că, oricum, este departe de a se rezuma la cîntărirea bolnavului.

Considerăm că în evaluarea diagnostică a bolnavului obez trebuie să se parcurgă următoarele etape generale:

A: Evaluarea greutății corporale și a masei totale a țesutului adipos
↓
B: Diagnosticul formelor clinico-patogenetice de obezitate
↓
C: Diagnosticul complicațiilor și al asociațiilor morbide
↓
D: Enunțarea diagnosticului final.

A. EVALUAREA GREUTĂȚII CORPORALE ȘI A MASEI TOTALE A ȚESUTULUI ADIPOS (MTTA)

Este o etapă „princeps" în evaluarea diagnostică a bolnavului obez, fără de care nici nu poate fi concepută enunțarea diagnosticului final.

În mod neîndoielnic, diagonosticul „ideal" al bolii ar trebui stabilit prin determinarea MTTA.

Așa cum am arătat în cap. II.1.3., acest lucru nu poate fi realizat în practica curentă. Urmează deci să se efectueze următoarele manopere antropometrice:

— cîntărirea bolnavului în condiții standard
↓
— măsurarea înălțimii în condiții standard
↓
— raportarea datelor la „standardul obezității" (tabelul II.3.1., fig. II.3.10)
↓
— calcularea greutății relative (formula XXIV, tabel II.1.14)
↓
— introducerea datelor referitoare la greutate și înălțime în formulele din tabelul II.1.14 (în special formulele XI, XII, XV, XVI) pentru diagnosticul clinic curent
↓
— calcularea indicelui masei corporale (GA/I^2) și a indicelui greutății (GA/I) în cazul studiilor epidemiologice

Tabelul II.3.4.A

Standardurile obezității

Înălțimea* (m)	Bărbați			Femei		
	greutatea** recomandabilă	greutatea *** acceptabilă	obezitatea **** (≥)	greutatea** recomandabilă	greutatea*** acceptabilă	obezitatea**** (>)
1,45				46,0	42—53	54
1,48				46,5	42—54	55
1,50				47,0	43—55	56
1,52				48,5	44—57	58
1,54				49,5	44—58	59
1,56				50,4	45—58	61
1,58	55,8	51—64	68	51,3	46—59	62
1,60	57,6	52—65	69	52,6	48—61	64
1,62	58,6	53—66	71	54,0	49—62	66
1,64	59,6	54—67	73	55,4	50—64	67
1,66	60,6	55—69	75	56,8	51—65	69
1,68	61,7	56—71	77	58,1	52—66	71
1,70	63,5	58—73	78	60,0	53—67	72
1,72	65,0	59—74	80	61,3	55—69	74
1,74	66,5	60—75	82	62,6	56—70	76
1,76	68,0	62—77	84	64,0	58—72	77
1,78	69,4	64—79	86	65,3	59—74	79
1,80	71,0	65—80	87			81
1,82	72,6	66—82	89			83
1,84	74,2	67—84	91			84
1,86	75,8	69—86	94			86
1,88	77,6	71—88	95			88
1,90	79,3	73—90	97			90
1,92	81,0	75—93	99			92

* Măsurarea înălțimii se face fără pantofi (m), iar cîntărirea fără îmbrăcăminte (kg).

** Greutatea recomandabilă medie, calculată din tabelele greutății ideale ale „Society of Actuaries", conform conferințelor asupra obezității din cadrul Centrului Internațional Fogarty (NIH) din 1973 și 1978.

*** Limitele între care variază greutatea recomandabilă în funcție de vîrsta, fără a face o corelație precisă cu aceasta.

**** Etichetarea obezității se face în cazul în care greutatea subiectului depășește sau este egală cu aceste valori. Ele reprezintă 120% din media greutății recomandabile și un indice al masei corporale (IMC : G/I^2) de 27 pentru bărbați și 25 pentru femei.

Tabelul II.3.4.B

Standardurile de dezvoltare fizică a copilului în R. S. România

Înălțime — mediul urban — total R. S. R., băieți 4 — 15 ani — 1978

Vîrsta ani	Media cm	Sigma cm	INDICI					
			foarte mici		mici	mijlocii	mari	foarte mari
			M — 3 sigma cm	M — 2 sigma cm	M — 1 sigma cm	M + 1 sigma cm	M + 2 sigma cm	M + 3 sigma cm
1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	101,0	4,8	86,6	91,4	96,2	105,8	110,6	115,4
5	108,2	5,0	93,2	98,2	103,2	113,2	118,2	123,2
6	114,6	5,2	99,0	104,2	109,4	119,8	125,0	130,2
7	121,5	5,6	104,7	110,3	115,9	127,1	132,7	138,3
8	126,3	6,0	108,3	114,3	120,3	132,3	138,3	144,3
9	131,8	6,2	113,2	119,4	125,6	138,0	144,2	150,4
10	137,1	6,5	117,6	124,1	130,6	143,6	150,1	156,6
11	141,5	6,6	121,7	128,3	134,9	148,1	154,7	161,3
12	147,4	7,4	125,2	132,6	140,0	154,8	162,2	169,6
13	154,0	8,5	128,5	137,0	145,5	162,5	171,0	179,5
14	161,3	8,9	134,6	143,5	152,4	170,2	179,1	188,0
15	168,3	8,1	144,0	152,1	160,2	176,4	184,5	192,6

Greutate — mediul urban — total R.S.R., băieți 4 — 15 ani — 1978

4	16,1	1,9	10,4	12,3	14,2	18,0	19,9	21,8
5	18,2	2,3	11,3	13,6	15,9	20,5	22,8	25,1
6	20,3	2,8	11,9	14,7	17,5	23,1	25,9	28,7
7	22,9	3,4	12,7	16,1	19,5	26,3	29,7	33,1
8	25,1	4,0	13,1	17,1	21,1	29,1	33,1	37,1
9	27,8	4,6	14,0	18,6	23,2	32,4	37,0	41,6
10	30,7	5,4	14,5	19,9	25,3	36,1	41,5	46,9
11	33,9	6,1	15,6	21,7	27,8	40,0	46,1	52,2
12	37,7	7,3	15,8	23,1	30,4	45,0	52,3	59,6
13	42,5	8,3	17,6	25,9	34,2	50,8	59,1	67,4
14	49,0	9,3	21,1	30,4	39,7	58,3	67,6	76,9
15	55,5	9,4	27,3	36,7	46,1	64,9	74,3	83,7

Înălțime — mediul urban — total R.S.R., fete 4—15 ani — 1978

4	100,0	4,9	85,3	90,2	95,1	104,9	109,8	114,7
5	107,6	5,1	92,3	97,4	102,5	112,7	117,8	122,9
6	114,3	5,3	98,4	103,7	109,0	119,6	124,9	130,2
7	120,7	5,5	104,2	109,7	115,2	126,2	131,7	137,2
8	125,7	5,8	108,3	114,1	119,9	131,5	137,3	143,1
9	131,2	6,2	112,6	118,8	125,0	137,4	143,6	149,8
10	136,9	6,9	116,2	123,1	130,0	143,8	150,7	157,6
11	142,5	7,2	120,9	128,1	135,3	149,7	156,9	164,1
12	149,6	7,4	127,4	134,8	142,2	157,0	164,4	171,8
13	154,9	7,0	133,9	140,9	147,9	161,9	168,9	175,9
14	158,9	6,2	140,3	146,5	152,7	165,1	171,3	177,5
15	160,5	5,9	142,8	148,7	154,6	166,4	172,3	178,2

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.3.4. B. (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
			Greutate — mediul urban — total R.S.R., fete 4—15 ani — 1978					
4	15,7	1,9	10,0	11,9	13,8	17,6	19,5	21,4
5	17,7	2,3	10,8	13,1	15,4	20,0	22,3	24,6
6	20,0	2,9	11,3	14,2	17,1	22,9	25,8	28,7
7	22,0	3,5	11,5	15,0	18,5	25,5	29,0	32,5
8	24,3	4,0	12,3	16,3	20,3	28,3	32,3	36,3
9	26,9	4,7	12,8	17,5	22,2	31,6	36,3	41,0
10	30,7	6,0	12,7	18,7	24,7	36,7	42,7	48,7
11	34,0	6,7	13,9	20,6	27,3	40,7	47,4	54,1
12	39,9	7,9	16,2	24,1	32,0	47,8	55,7	63,6
13	44,5	8,2	19,9	28,1	36,3	52,7	60,9	69,1
14	49,4	8,0	25,4	33,4	41,4	57,4	65,4	73,4
15	52,2	7,6	29,4	37,0	44,6	59,8	67,4	75,0
			Înălțime — mediul rural — total R.S.R., băieți 4—15 ani — 1978					
4	99,5	5,2	83,9	89,1	94,3	104,7	109,9	115,1
5	105,7	5,3	89,8	95,1	100,4	111,0	116,3	121,6
6	111,7	5,5	95,2	100,7	106,2	117,2	122,7	128,2
7	117,5	5,6	100,7	106,3	111,9	123,1	128,7	134,3
8	122,7	5,7	105,6	111,3	117,0	128,4	134,1	139,8
9	127,6	5,9	109,9	115,8	121,7	133,5	139,4	145,3
10	132,7	6,2	114,1	120,3	126,5	138,9	145,1	151,3
11	137,1	6,4	117,9	124,3	130,7	143,5	149,9	156,3
12	142,3	6,9	121,6	128,5	135,4	149,2	156,1	163,0
13	147,5	7,9	123,8	131,7	139,6	155,4	163,3	171,2
14	153,7	8,9	127,0	135,9	144,8	162,6	171,5	180,4
15	159,5	8,6	133,7	142,3	150,9	168,1	176,7	185,3
			Greutate — mediul rural — total R.S.R., băieți 4—15 ani — 1978					
4	15,3	2,0	9,3	11,3	13,3	17,3	19,3	21,3
5	17,0	2,2	10,4	12,6	14,8	19,2	21,4	23,6
6	19,0	2,5	11,5	14,0	16,5	21,5	24,0	26,5
7	21,0	2,8	12,6	15,4	18,2	23,8	26,6	29,4
8	23,1	3,0	14,1	17,1	20,1	26,1	29,1	32,1
9	25,4	3,5	14,9	18,4	21,9	28,9	32,4	35,9
10	27,7	3,9	16,0	19,9	23,8	31,6	35,5	39,4
11	30,4	4,6	16,6	21,2	25,8	35,0	39,6	44,2
12	33,8	5,4	17,6	23,0	28,4	39,2	44,6	50,0
13	37,4	6,4	18,2	24,6	31,0	43,8	50,2	56,6
14	42,4	7,8	19,0	26,8	34,6	50,2	58,0	65,8
15	47,9	8,4	22,7	31,1	39,5	56,3	64,7	73,1
			Înălțime — mediul rural — total R.S.R., fete 4—15 ani — 1978					
4	98,5	5,3	82,6	87,9	93,2	103,8	109,1	114,4
5	104,9	5,4	88,7	94,1	99,5	110,3	115,7	121,1
6	110,9	5,6	94,1	99,7	105,3	116,5	122,1	127,7
7	116,7	5,7	99,6	105,3	111,0	122,4	128,1	133,8
8	121,9	5,8	105,4	110,3	116,1	127,7	133,5	139,3

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.3.4 B (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	127,1	6,1	108,8	114,9	121,0	133,2	139,3	145,4
10	132,3	6,7	112,2	118,9	125,6	139,0	145,7	152,4
11	137,7	6,9	117,0	123,9	130,8	144,6	151,5	158,4
12	144,0	7,5	121,5	129,0	136,5	151,5	159,0	166,5
13	150,1	7,4	127,9	135,3	142,7	157,5	164,0	172,3
14	154,2	6,6	134,4	141,0	147,6	160,8	167,4	174,0
15	156,5	6,2	137,9	144,1	150,3	162,7	168,9	175,1
	Greutate — mediul rural — total R.S.R., fete 4—15 ani — 1978							
4	14,8	2,0	8,8	10,8	12,8	16,8	18,8	20,8
5	16,4	2,2	9,8	12,0	14,2	18,6	20,8	23,0
6	18,2	2,5	10,7	13,2	15,7	20,7	23,2	25,7
7	20,2	2,9	11,5	14,4	17,3	23,1	26,0	28,9
8	22,4	3,2	12,8	16,0	19,2	25,6	28,8	32,0
9	24,6	3,9	12,9	16,8	20,7	28,5	32,4	36,3
10	27,3	4,6	13,5	18,1	22,7	31,9	36,5	41,1
11	30,9	5,5	14,4	19,9	25,4	36,4	41,9	47,4
12	35,2	6,6	15,4	22,0	28,6	41,8	48,4	55,0
13	40,3	7,4	18,1	25,5	32,9	47,7	55,1	62,5
14	45,1	7,5	22,6	30,1	37,6	52,6	60,1	67,6
15	48,6	7,2	27,0	34,2	41,4	55,8	63,0	70,2

În eventualitatea în care sînt disponibile calipere, se vor efectua următoarele manopere:

— determinarea pliului cutanat (cap. II.1.6 A și B)

↓

— raportarea rezultatelor la valorile din tabelele II.1.6 A și B

↓

— calcularea MTTA cu ajutorul tabelului II.1.7

↓

— calcularea masei grase

↓

— măsurarea diametrelor și circumferințelor clasice (cap. II.1.3.C)

↓

— calcularea rapoartelor BAMR, FAMR, MAMR, MAP, MTTA (tabel II.1.4.)

↓

— calcularea „excesului masei adipoase patogene" și a „excesului maximal masei adipoase patogene" (tabel II. 1.4

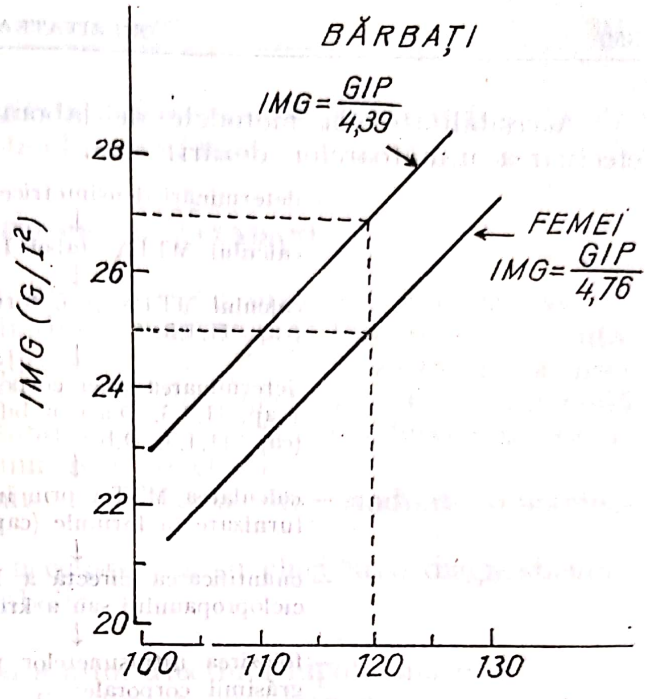


Fig. II. 3. 10. A. — Corelația dintre indicele masei corporale și greutatea ideală procentuală (115).

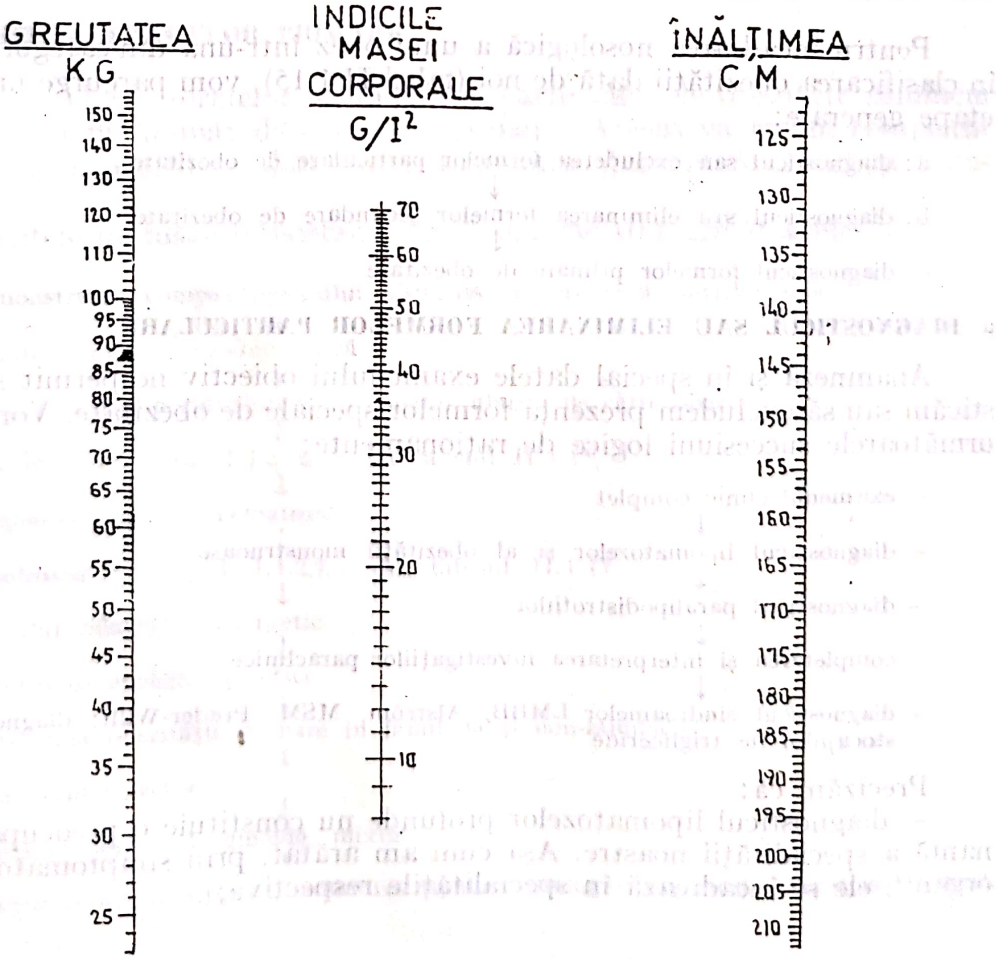


Fig. II. 3. 10, B. — Nomogramă pentru determinarea indicelui masei corporale (115).

Accesibilitatea la metodele de laborator corespunzătoare ne permite efectuarea următoarelor dozări:

— determinări densimetrice
↓
— calculul MTTA (tabel II.1.4)
↓
— calculul MTTA prin formulele Wakat (cap. II.1.3, C)
↓
— determinarea apei corporale totale (cap. II.1.3. D.a.), a bilanțului potasic (cap. II.1.3. D.b.)
↓
— calcularea MTTA prin introducerea datelor furnizate în formule (cap. II.1.3. C)
↓
— cuantificarea directă a MTTA cu ajutorul ciclopropanului sau a kriptonului[85]
↓
— folosirea ultrasunetelor pentru cuantificarea grăsimii corporale

B. DIAGNOSTICUL FORMELOR CLINICOPATOGENETICE DE OBEZITATE

Pentru încadrarea nosologică a unui obez într-una din categoriile redate în clasificarea obezității dată de noi (tabel II.1.15), vom parcurge următoarele etape generale:

a: diagnosticul sau excluderea formelor particulare de obezitate
↓
b: diagnosticul sau eliminarea formelor secundare de obezitate
↓
c: diagnosticul formelor primare de obezitate

a. DIAGNOSTICUL SAU ELIMINAREA FORMELOR PARTICULARE

Anamneza și în special datele examenului obiectiv ne permit să diagnosticăm sau să excludem prezența formelor speciale de obezitate. Vom respecta următoarele succesiuni logice de raționamente:

— examenul clinic complet
↓
— diagnosticul lipomatozelor și al obezității monstruoase
↓
— diagnosticul paralipodistrofiilor
↓
— completarea și interpretarea investigațiilor paraclinice
↓
— diagnosticul sindroamelor LMBB, Alström, MSM, Prader-Willi; diagnosticul bolii stocajului de trigliceride

Precizăm că:

— diagnosticul lipomatozelor profunde nu constituie o preocupare dominantă a specialității noastre. Așa cum am arătat, prin simptomatologia „de organ", ele se încadrează în specialitățile respective;

Scanned with OKEN Scanner

— tipurile particulare de obezitate descrise sub forma distrofiei lipofile nu mai sînt cuprinse azi în diagnosticul final al bolii.

b. DIAGNOSTICUL SAU ELIMINAREA FORMELOR SECUNDARE

Pentru diagnosticul formelor secundare de obezitate sînt necesare:

- *date anamnestice*: debutul obezității (post-traumatism, post-intervenție chirurgicală etc.); crizele de hipoglicemie „à jeun" sugerează existența insulinomului; bolile infecțioase sau alte manifestări sugerează originea tumorală sau inflamatorie a obezității hipotalamice; amenoreea sau hipomenoreea ne obligă la investigații în direcția unui ovar polichistic;
- *examenul obiectiv* ne permite suspiciunea de sindrom suprarenometabolic;
- *explorările paraclinice* sînt necesare pentru elucidarea diagnosticului:
  — sindromului suprarenometabolic;
  — insulinomului;
  — tumorilor, anevrismelor sau a altor afecțiuni hipotalamice;
- *consultul interdisciplinar* va fi solicitat întotdeauna cînd se suspicionează o obezitate endocrină și mai ales hipotalamică, unde examenul neurologic și neurochirurgical este decisiv.

c. DIAGNOSTICUL FORMELOR PRIMARE

Prin excluderea formelor secundare și particulare de obezitate rămînem la diagnosticul preliminar de obezitate primară. Acesta va trebui completat cu datele etiopatogenetice, descriptive anatomice, descriptive clinice și histologice.

Elementele de mare importanță în diagnostic sînt următoarele:

- Demonstrarea comportamentului alimentar abuziv și a cauzelor sale
  ↓
  obezitate hiper-normo-hipofagică
  ↓
  motivarea comportamentului alimentar abuziv de către obez
  ↓
  încadrarea în grupul I.1.2. a, c din tabelul II.1.15
  ↓
- Demonstrarea hipocinematozei
  ↓
  încadrarea în grupul I.1.2.b.c. din tabelul II.1.15
  ↓
- Calculul bilanțului energetic
  ↓
- Efectuarea anchetei genetice
  ↓
- Defalcarea obezității primare în familială și non-familială
  ↓
- Examenul obiectiv
  ↓
- Obezitate androidă, ginoidă, mixtă
  ↓
- Biopsia țesutului adipos și stabilirea tipului histologic: hipertrofic, hiperplazic, mixt.

Scanned with OKEN Scanner

C. DIAGNOSTICUL COMPLICAȚIILOR ȘI AL ASOCIAȚIILOR MORBIDE

În fig. II.3.11 este redată extinderea explorărilor clinice și paraclinice necesare pentru diagnosticarea complicațiilor și a asociațiilor morbide la un bolnav obez. Elucidarea lor este necesară cel puțin din două puncte de vedere:

— stabilirea unei conduite terapeutice corecte și complexe prin care să se corecteze nu numai plusul ponderal, ci și consecințele sale;

— decizia legată de modul în care bolnavul va fi explorat și tratat, în clinică sau ambulator; motivația acestei diferențieri este dată de faptul că de exemplu un obez cu insuficiență cardiacă va fi internat, în timp ce un alt obez cu varice poate fi explorat și tratat ambulator.

Recomandăm respectarea următoarelor etape de explorare:

— *În prima zi*:
↓
elucidarea tabloului cardiovascular:
TA, ECG, ex. oftalmoscopic, examenul
radiologic pulmonar și cardiac, oscilometrie
↓
pregătirea pentru explorările metabolice
↓
efectuarea unor explorări biologice
curente (V.S.H., hemoleucogramă etc.)
↓

— *În ziua a doua*:
↓
Explorarea spectrului lipidic și hipoproteinic
↓
Explorarea uricemiei
↓
Explorarea glicemiei bazale
↓
Investigarea funcției respiratorii
↓
Explorări radiologice vizînd aparatul
osteoarticular și șaua turcească
↓

— *În ziua a treia*:
↓
Explorări hormonale
↓
Examenul neuropsihic și ginecologic
↓

— *În ziua a patra*:
↓
Explorarea toleranței la glucide
↓

— *În zilele a 5-a, a 6-a*:
↓
Explorarea veziculei biliare
↓
Consulturi interclinice
(dermatologie, endocrinologie)

— *În continuare*:
Se efectuează ancheta genetică și
alte explorări hormonale

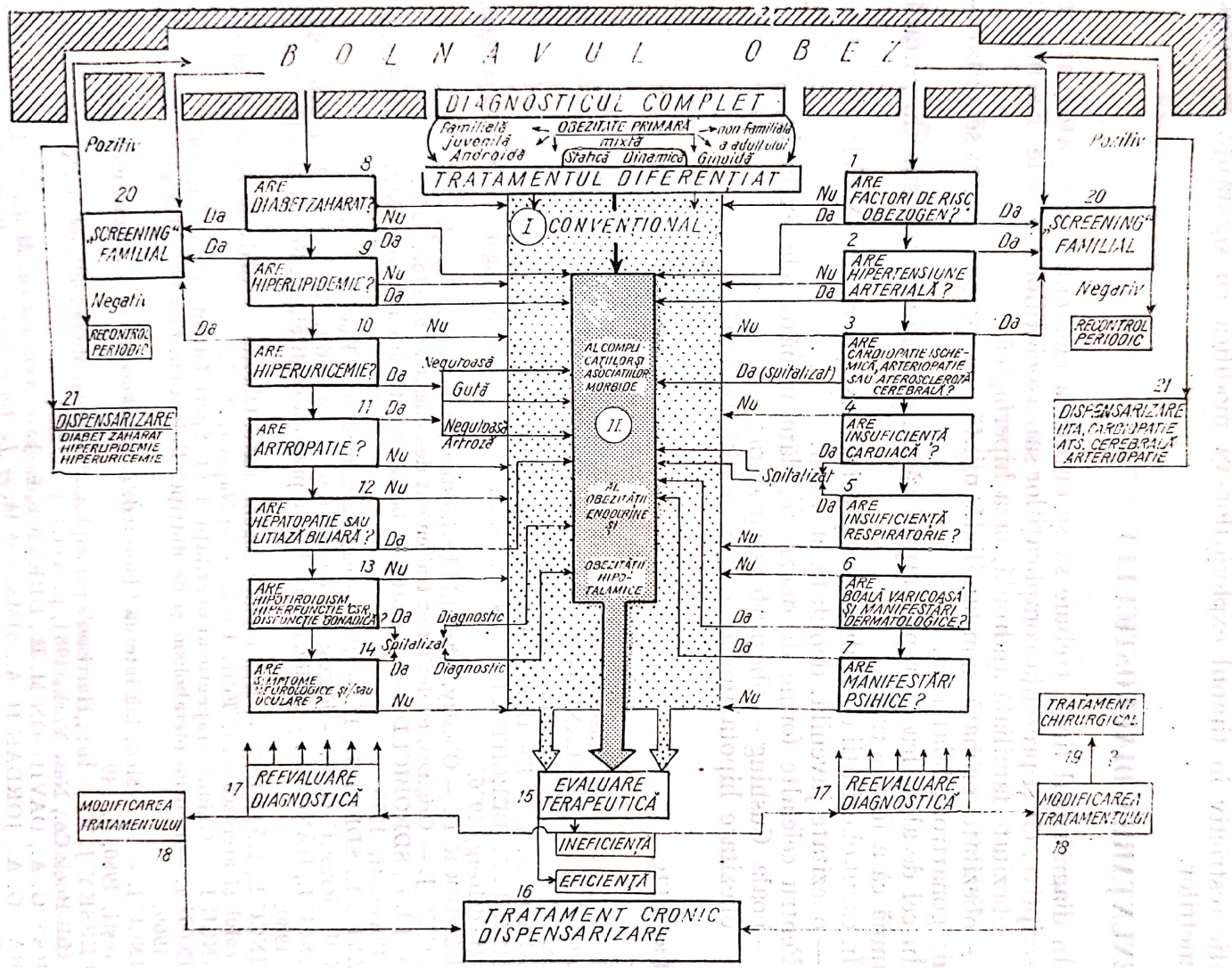


Fig. II. 3. 11. — Evaluarea bolnavului obez (după Mincu și Hâncu, 11).

Această succesiune este doar orientativă, bazîndu-se pe experiența noastră. Sînt posibile și alte variante. Oricum, un obez necesită pentru o evaluare diagnostică completă, aproximativ 5 — 7 zile. Numai după enunțarea diagnosticului final se va începe terapia. Instituirea unui tratament dietetic restrictiv în timpul explorărilor va modifica cu siguranță valoarea parametrilor.

D. ENUNȚAREA DIAGNOSTICULUI

În diagnosticul final, trebuie să se cuprindă elementele etiopatogenetice și descriptive, cît și prezența complicațiilor sau asociațiilor morbide. Exemple:

— obezitate familială androidă, faza hiperfagică;

— obezitate primară non-familială mixtă, cu predominanța sedentarismului; gonartroză bilaterală.

În cel de al doilea exemplu, faptul că nu s-a amintit ingesta alimentară înseamnă că a fost normală.

În cazul obezității copilului se va preciza vîrsta la debut. Astfel:

— obezitate juvenilă, debutată la 4 ani.

Pentru celelalte forme de obezitate, dăm următoarele exemple:

— boala Cushing — obezitate secundară;

obezitate hipotalamică post-meningită bacilară.

BIBLIOGRAFIE

1. BRAY G. A. — The Obese Patient , W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1976.
2. LACATIS O., CREȚEANU GH. — Obezitatea, Edit. Junimea, Iași, 1978.
3. RIES W. — Fettsucht, Ed. Johan Ambrosius Barth, Leipzig, 1977.
4. GALTON D. J. — The Human Adipose Cell, Butterworth & Co., Londra, 1971.
5. GRIES F. A., BERCHTOLD P., BERGER M. — Adiposites, Springer, Berlin—Göttingen, Heidelberg, 1976.
6. GRADDOCK D. — Obesity, Churchill-Livingstone, Londra-Edinburgh, 1973.
7. VAGUE J. — Origines, evolution et traitement des obésités, Sandoz, 1969.
8. PAVEL I., SDROBICI D. — Obezitatea — boală cu extindere în masă, Edit. Acad. R.S.R., București, 1970.
9. PAVEL I., SDROBICI D. — Obezitatea, Edit. medicală, București, 1967.
10. DUMITRESCU C. P. — Excesul și deficitul ponderal, Edit. medicală, București, 1974.
11. MINCU I., HÂNCU N. — Bolile metabolice în practica medicală, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1980.
12. MINCU I., HÂNCU N. — Boli cronice degenerative. Obezitatea, diabetul zaharat, colesterolul și ateroscleroza, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
13. MINCU I. — Ghidul terapeutic al obezității, Edit. Sport-Turism, București, 1977.
14. MINCU I. — Boli de metabolism și de nutriție, Edit. didactică și pedagogică, București, 1969.
15. MINCU I. — În: „Medicină internă" (sub red. *I. Bruckner*), vol. II, Edit. medicală, București, 1980, p. 349.
16. OLEFSKY J. M. — În: „Harrison's principles of Internal Medicine", ed. a IX-a, Mc Graw-Hill Book Co., New York, 1981, p. 411.
17. BRAY G. A., DAVIDSON M. B., DRENICK E. J. — *Ann. intern. Med.*, 1972, *75*, 5, 779.
18. BRAY G. A., JORDAN H. A., SIMS, E.A.H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1976, *235*, 14, 1 487.
19. MAHLER R. H. — *J. roy. Cell. Phychs*, 1978, *12*, 2, 107
20. VAGUE J. și colab. — *Triangle (Lond.)*, 1974, 13, 2, 41.
21. VAGUE J. și colab. — În: „The Regulation of the Adipose Tissue Mass (ed. *Vague J., Boyler J.*), Excerpta Medica, Amsterdam, ICS, nr. 315, 1976, p. 296.

Scanned with OKEN Scanner

II.4. COMPLICAŢII, ASOCIAŢII MORBIDE. OBEZITATEA, FACTOR DE RISC ÎN PATOLOGIE

II.4.1. INTRODUCERE. OBEZITATEA ŞI SCĂDEREA SPERANŢEI DE VIAŢĂ

Impactul dintre obezitate şi calitatea vieţii omului se materializează prin: scăderea speranţei de viaţă, potenţarea şi agravarea altor boli, care în ultima instanţă modifică condiţia biologică şi statusul socio-economic al subiectului. Există un consens unanim de acceptare a acestor afirmaţii (1 — 7, 21 — 24).

Scăderea speranţei de viaţă a obezilor şi supraponderalilor este demonstrată prin studii retrospective şi prospective. O mare parte din ele se referă la subiecţi supraponderali în cadrul cărora se găsesc şi obezi, fără a li se face o apreciere specială.

Studiile retrospective se bazează pe datele companiilor de asigurări, care fără îndoială au numeroase neajunsuri şi limite deoarece se referă la grupuri populaţionale cvasiselecţionate. În figura II.4.1., este redată creşterea ratei

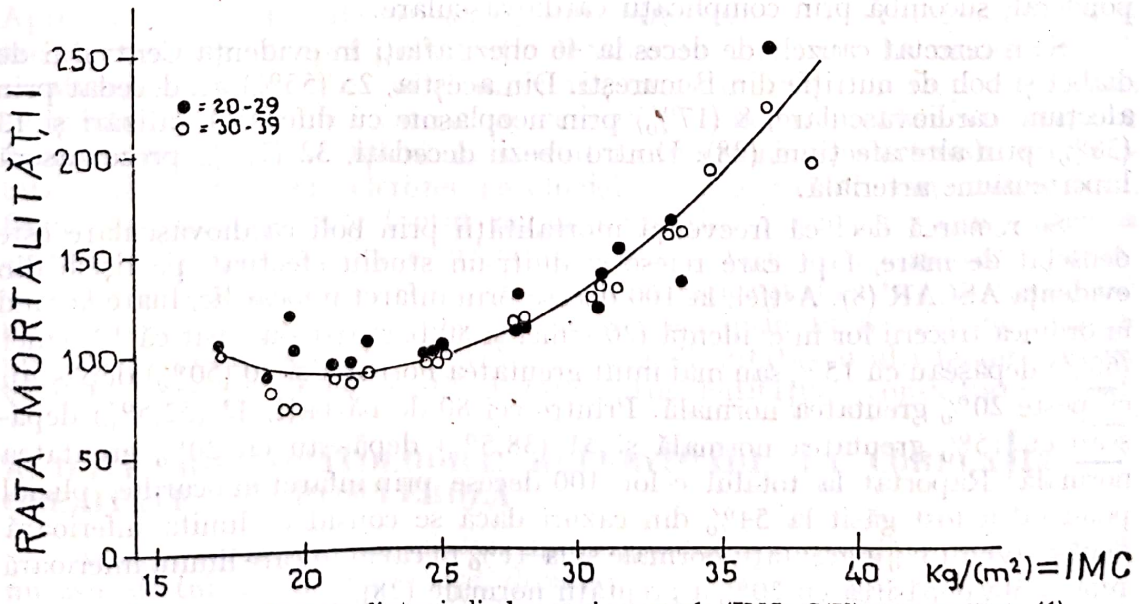


Fig. II. 4. 1. — Relaţia dintre indicele masei corporale (IMC: G/I²) şi mortalitate (1).

mortalității corelativ cu indicele masei corporale (G/I^2). Pe materialul investigat de „Metropolitan Life Insurace Company" s-a calculat raportul dintre decesele supraponderalilor și normoponderalilor. Se constată în primul grup o rată a mortalității la bărbați o dată și jumătate mai mare decît la normoponderali, fenomenul aproape similar fiind întîlnit și la femei (1). La tinerii danezi cărora li s-a diagnosticat obezitate extremă ($I/H^2 > 31$ kg/m^2), rata mortalității este de 2,5 ori mai mare decît la tinerii normoponderali (11). Apreciind excesul ponderal în % față de greutatea normală evaluată prin formula Broca, se estimează o rată a mortalității de 122% corespunzătoare unui plus ponderal de 5 — 14% și de 174% dacă plusul ponderal este mai mare de 25% (Dublin, cit. de 22). Drenick (25) afirmă că la bărbații cu obezitate masivă rata mortalității este de șase ori mai mare ca la normoponderali.

Cercetînd influența excesului ponderal asupra mortalității persoanelor în vîrstă de 45 — 50 ani, Apfelbaum (cit. de 28) evidențiază la un plus ponderal de 10% o mortalitate de 8%; la un plus ponderal de 90% mortalitatea crește la 118%.

Richet și Celice (cit. de 28), afirmă că mortalitatea obezilor crește paralel cu excesul ponderal la indivizii de aceeași vîrstă. De exemplu, la grupul cu vîrsta de 40 ani cu plus ponderal de 20%, mortalitatea suplimentară este de 25%, cifră care crește la 77% în cazul în care plusul ponderal devine 40%.

La supraponderali, principalele cauze de deces sînt: diabetul zaharat, colecistopatiile, afecțiunile cardiovasculare și renale (Marks, cit. de 1). Date foarte interesante comunică Dublin (cit. de 22), care arată creșterea ratei mortalității prin una din aceste boli corelativ cu plusul ponderal. Astfel, la normoponderali mortalitatea — raportată la 100 000 bolnavi și independent de vîrstă — este în cazul anginei pectorale de 16, diabetului zaharat de 14, iar pentru hemoragia cerebrală de 70. Dacă plusul ponderal este de 25%, valorile cresc la 37 (angina pectorală), 171 (diabetul zaharat) și 170 (hemoragia cerebrală). De reținut este faptul că marea majoritate a diabeticilor supraponderali sucombă prin complicații cardiovasculare.

S-au cercetat cauzele de deces la 46 obezi aflați în evidența Centrului de diabet și boli de nutriție din București. Din aceștia, 25 (55%) au decedat prin afecțiuni cardiovasculare, 8 (17%) prin neoplasme cu diferite localizări și 13 (38%) prin alte afecțiuni (28). Dintre obezii decedați, 32 (70%) prezentaseră hipertensiune arterială.

Se remarcă deci că frecvența mortalității prin boli cardiovasculare este deosebit de mare, fapt care reiese și dintr-un studiu efectuat pe fișele din evidența ASCAR (8). Astfel, la 100 decese prin infarct miocardic, luate la rînd în ordinea trecerii lor în evidență (20 femei și 80 bărbați) s-a găsit că 12 femei (60%) depășeau cu 15% sau mai mult greutatea normală și 10 (50%) depășeau cu peste 20% greutatea normală. Printre cei 80 de bărbați, 42 (52,5%) depășeau cu 15% greutatea normală și 31 (38,5%) depășeau cu 20% greutatea normală. Raportat la totalul celor 100 decese prin infarct miocardic, plusul ponderal a fost găsit la 54% din cazuri dacă se considera limita inferioară depășirea cu 15% a greutății normale și la 41% în cazul în care limita inferioară reprezenta depășirea cu 20% a greutății normale (28).

Investigîndu-se 100 decese prin accidente vasculare cerebrale (36 femei și 64 bărbați), se evidențiază că 20 femei (55%) depășeau cu 15% și 16 (44%) depășeau cu 20% greutatea normală. Printre cei 64 bărbați, 29 (45%) depășeau cu 15%, iar 21 (33%) depășeau cu 20% greutatea normală. Raportat la totalul celor 100 decese prin accidente vasculare cerebrale, excesul ponderal este prezent la 49% din cazuri, dacă se ia limita inferioară depășirea cu 15% a greutății normale și la 38% dacă limita inferioară este depășirea greutății normale cu 20% (28).

Asociațiile morbide la un obez scad speranța de viață și modifică rata mortalității. Bray (1) estimează în cazul unui subiect de 50 ani, cu greutatea corporală de 77 kg, corespunzătoare unei înălțimi de 179 cm, o speranță de viață de 25 ani și o rată a mortalității de 5 — 10/1 000. Dacă acest subiect cîștigă ponderal 45 kg, speranța de viață se reduce la 18 ani, iar rata mortalității crește la 10 — 20/1 000. În eventualitatea în care obezul devine diabetic și hipertensiv, speranța de viață scade mai mult.

Scurtarea duratei medii de viață se întîlnește și în statistica noastră, media de viață calculată la obezii decedați fiind de 60 ani, față de 69 ani cît este în prezent la populația generală (28).

Corelația dintre greutatea corporală și speranța de viață poate fi apreciată și în sens invers. Astfel, unele statistici americane (1) subliniază creșterea longevității prin reducerea plusului ponderal, fenomen amintit în cap. II.1.

Studiile prospective referitoare la influența supraponderei asupra speranței de viață vor fi detaliate în capitolul următor, deoarece se axează în principal pe patologia cardiovasculară.

II.4.2. OBEZITATEA — APARATELE CARDIOVASCULAR ȘI RESPIRATOR

Impactul obezității cu aparatele cardiovascular și respirator este complex, Aproape toate entitățile nosologice sînt influențate în diferite grade, ceea ce are repercursiuni asupra prevalenței și tabloului lor clinic. La modul general, se afirmă că la un obez orice afecțiune cardiovasculară și respiratorie este agravată, evoluînd mai intens și trenant și ridicînd probleme terapeutice delicate. Afirmația se referă în special la hipertensiunea arterială, manifestările clinice ale aterosclerozei, patologiei venoase și insuficienței respiratorii. Demn de remarcat este faptul că, deși practica curentă ne atrage atenția asupra influenței malefice exercitată de obezitate asupra aparatelor cardiovascular și respirator, totuși studiile epidemiologice și statistice nu o confirmă întotdeauna. Explicația rezultă pe de o parte prin lipsa unei metodologii unitare și, pe de altă parte, prin asocierea obezității cu alți factori de risc vascular care ar putea modifica raporturile entităților considerate inițial.

A. DATE MORFOPATOLOGICE REFERITOARE LA CORELAȚIA OBEZITATE—ATEROSCLEROZĂ

Analiza corelației *post-mortem* dintre greutatea corporală și ateroscleroză nu este destul de convingătoare, deoarece criteriile de apreciere a celor doi parametri nu au fost unitare. Redăm în tabelul II.4.1. o sinteză a datelor din

literatură. Dacă observațiile lui Wilens semnalează creșterea incidenței aterosclerozei severe la obezi, Faber și Spain nu confirmă acest lucru, la fel ca și Kannel. Se pare că studiul de la Framingham demonstrează mai degrabă consecințele tulburărilor hemodinamice din obezitate asupra cordului (creșterea greutății inimii și a grosimii peretelui ventricular stîng).

Tabelul II.4.1

Corelația post-mortem dintre suprapondere și ateroscleroză (după Bray, 1)

Autorul	Numărul subiecților	Criteriul aprecierii supraponderei	Observația anatomopatologică
Wilens (1947)	1 250	panicul adipos > 3 cm	Creșterea incidenței leziunilor aterosclerotice severe
Faber (1949)	408	Greutate relativă	Nici un efect asupra greutății aortei sau conținutului în calciu sau colesterol
Spain (1953)	111	Somatotipul	Nici un efect al obezității asupra aterosclerozei coronariene
Wilkins (1959)	500	Greutate/înălțime	Efect semnificativ al obezității asupra coronarelor bărbaților
Kannel (1974)	66	Greutate relativă	● Creșterea greutății inimii ● Creșterea îngroșării ventriculului stîng ● Nici un efect asupra aterosclerozei

B. STUDII EPIDEMIOLOGICE REFERITOARE LA CORELAȚIA OBEZITATE — CARDIOPATIE

În tabelul II.4.2. se redă o sinteză a datelor din literatură privind studiile prospective și retrospective asupra relației suprapondere-obezitate/ morbiditate cardiovasculară. Vom detalia rezultatele celor mai importante dintre ele, corelativ cu studiile autohtone.

a. STUDIUL FRAMINGHAM

Studiul de la Framingham (Massachusetts, S.U.A.) este unul din cele mai cunoscute eforturi „de echipă" efectuat pentru elucidarea factorilor de risc vascular. A fost început în 1948 — 1950 continuînd și astăzi. Cuprinde 5 029 subiecți, bărbați și femei, în vîrste de 30 — 59 ani la examinarea inițială. Observarea lor a fost complexă, pe multiple planuri, reluată la fiecare doi ani, rezultatele preliminare formînd obiectul a numeroase comunicări: Dawber în 1957, Kannel în 1967, Kannel și Gordon în 1974, Gordon și Kannel în 1976 (8, 14, 16).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.4..2

Asociațiile dintre greutatea corporală, morbiditate și mortalitate. Tabel sinoptic cu date din literatură (după Bray, 1)

Autorii	Numărul subiecților și sexul	Tipul studiului	Criterii de apreciere a supraponderei sau obezității	Asociațiile
Robinson și Brucer (1940)	3 436 :B 2 184 :F	Transversal	a) G/I b) $\frac{G \times 100}{I \times \text{circumferința toracelui}}$	Hipertensiunea este corelată cu criteriul „b", dar nu cu G, dacă „b" este constant.
Levy (1946)	22 741 :B	Retrospectiv	G/I	● Supraponderea este asociată cu HTA. ● Supraponderea izolată nu crește mortalitatea.
Garn (1951)	97 :B	Retrospectiv	Greutatea corporală	Greutatea corporală este identică la bărbați selecționați, cu sau fără infarct miocardic.
Armstrong (1951)	25 998 :B	Retrospectiv	Greutatea relativă	Supraponderea crește mortalitatea de 1,5 ori.
Stamler (1966)	756 :B	Prospectiv	Greutatea relativă	Supraponderea dublează riscul apariției coronaropatiei.
Spain (1963)	5 000 :B	Prospectiv (5 ani)	a) Greutatea relativă b) Somatotipul	● Supraponderea + HTA + DZ cresc prevalența coronaropatiei. ● Supraponderea izolată nu crește prevalența coronaropatiei.
Dunn (1970)	13 148 :B	Prospectiv (14 ani)	Greutatea relativă	Supraponderea (> 25%) este asociată cu HTA și DZ, dar nu cu cardiopatia ischemică.
Rosenman (1970)	3 182 :B	Prospectiv ($4^1/_2$ ani)	Indicele ponderal I^3/G	Indicele ponderal izolat nu este predictiv pentru cardiopatia ischemică.

Scanned with OKEN Scanner

Chapman (1971)	1 859:B	Prospectiv (15 ani)	Indicele ponderal	● Supraponderea este asociată cu infarctul miocardic la bărbaţii sub 40 ani, dar nu şi după această vîrstă. ● Angina pectorală este mai frecventă la bărbaţii supraponderali peste 50 ani.
Heyden (1971)	3 102:B	Prospectiv	G/I^2	Supraponderea este asociată cu accidentele cerebrovasculare; asocierea cu cardiopatia ischemică este prezentă doar în rîndurile fumătorilor.
Cotton (1972)	91:B	Retrospectiv	G/I^2	Supraponderea nu este asociată cu cardiopatia ischemică.
Carlson (1972)	3 168:B	Prospectiv	G/I^2	G/I nu are nici o semnificaţie prognostică pentru coronaropatie.
Keys (1972)	2 442:B (S.U.A.) 2 439:B (nordul Europei) 6 519:B (sudul Europei)	Prospectiv	Greutatea relativă Pliul cutanat $G/I^2 > 27$	Supraponderea şi obezitatea sînt asociate cu cardiopatia ischemică în S.U.A. şi sudul Europei, la bărbaţi.
Rimm (1972)	73 532:F	Retrospectiv	G/I^2	Supraponderea este asociată cu HTA, DZ şi colecistopatii.
Kannel şi Gordon (1974)	5 209:(B+F)	Prospectiv (18 ani)	Greutatea relativă	● Supraponderea este asociată cu moartea subită şi angina pectorală. ● Supraponderea nu este un factor predictiv independent major.

Scanned with OKEN Scanner

Referitor la corelația obezitate-aparat cardiovascular, rezultatele acestui studiu pot fi sistematizate astfel (1, 3, 8):

— Aprecierea ponderală s-a făcut cu ajutorul greutății relative.

— Supraponderea-obezitatea sînt asociate foarte frecvent cu hiperlipoproteinemie, hiperuricemie, hipertensiune arterială și scăderea toleranței la glucoză.

— Mortalitatea prin coronaropatie, în special sub forma de moarte subită, este deosebit de frecventă la grupul supraponderalilor, unde dealtfel se evidențiază și creșterea incidenței insuficienței coronariene, cardiace și a infarctului cerebral; claudicația intermitentă nu este influențată.

— Analiza multivariată demonstrează că la femei supraponderea sau obezitatea nu au nici un efect asupra patologiei cardiovasculare, exceptînd insuficiența cardiacă congestivă. La bărbați, există o corelație semnificativă între creșterea ponderală, mortalitatea prin boli cardiovasculare, angina pectorală. Totuși, rata infarctului miocardic acut nu este influențată de variațiile ponderale.

— Se conchide că obezitatea „per se" nu este un factor de risc vascular predictiv major și independent.

b. STUDIUL PRIN COOPERARE INTERNAȚIONALĂ ASUPRA EPIDEMIOLOGIEI CARDIOVASCULARE

Studiul prin cooperare internațională asupra epidemiologiei cardiovasculare a fost efectuat sub conducerea lui Ancel Keys (26) și a cuprins investigarea complexă a 14 cohorte de bărbați: 2 439 în Europa de nord (Olanda și Finlanda), 6 519 în sudul Europei (Italia, Grecia, Jugoslavia) și 2 442 în S.U.A. Aprecierea variației ponderale s-a făcut prin indicele masei corporale (IMC: $G/I^2 > 27$ = obezitate).

Rezultatele studiului sînt următoarele (1,26):

— În S.U.A., 52,3% din bărbații investigați sînt obezi, proporție asemănătoare cu cea din sudul Europei, dar mult mai mare ca cea din nordul Europei.

— În S.U.A. și sudul Europei, există o corelație semnificativă între supraponderе-obezitate pe de o parte și angina pectorală și alte manifestări ale cardiopatiei ischemice pe de altă parte.

— În Europa de nord, supraponderea și obezitatea corelează cu moartea subită și infarctul miocardic.

— În toate cele trei grupuri populaționale, variația ponderală este corelată cu tensiunea arterială.

— Se conchide că obezitatea „per se" nu are valoare predictivă independentă pentru cardiopatia ischemică.

c. STUDIUL CARDIOLOGIC „LOS ANGELES"

Studiul „Los Angeles" a cuprins investigarea prospectivă a 1 859 bărbați timp de 15 ani. Aprecierea ponderală s-a făcut prin utilizarea indicelui ponderal ($IP: I\sqrt[3]{G} < 20$ = obezitate).

Rezultatele sînt următoarele (Chapman, cit. de 1):

— Greutatea corporală este asociată cu apariția infarctului miocardic la bărbații care la „intrarea" în studiu aveau 30 — 39 ani.

— La cei care la începutul studiului aveau peste 40 ani, greutatea corporală a corelat cu angina pectorală, dar nu și cu infarctul miocardic.

— În cazul bărbaților peste 50 ani, greutatea corporală nu are nici o valoare predictivă pentru apariția cardiopatiei ischemice.

d. STUDII AUTOHTONE

Studiind modificările electrocardiografice de tip ischemic la obezi indemni de alți factori de risc vascular, Mincu și colab. (27), evidențiază o frecvență egală la obezi (10%) comparativ cu martorii normoponderali (12%).

Corelativ cu vîrsta și sexul, autorii demonstrează că bărbații obezi sub vîrsta de 50 ani prezintă o frecvență a modificărilor electrocardiografice (17%) semnificativ mai mare față de obeze (6%) și față de bărbații normoponderali din aceeași grupă de vîrstă (1,3%). Peste vîrsta de 50 ani, diferența frecvenței modificărilor electrocardiografice între bărbații obezi (22%), femeile obeze (18%) și bărbații normoponderali (14%) este nesemnificativă statistic.

Crețeanu, Lacatis și colab. (29), investigînd complex 680 bolnavi ce consultă pentru exces ponderal, evidențiază modificări electrocardiografice la 20% din obezi, comparativ cu 6% înregistrate la normoponderali.

Investigînd complex 2 246 obezi în cadrul unui vast studiu epidemiologic, efectuat de colectivul Clinicii de nutriție și boli metabolice din București, se evidențiază modificări referitoare la corelația obezitate-cardiopatie ischemică; rezultatele sînt redate în tabelele II.4.3; II.4.4. și II.4.5.

Tabelul II.4.3.

Prevalența cardiopatiei ischemice la obezi, în funcție de sex și vîrstă, în mediul urban

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați			Femei			Total		
	Nr. obezi	Cardiopatie ischemică		Nr. obeze	Cardiopatie ischemică		Nr. obezi	Cardiopatie ischemică	
		Nr.	%		Nr.	%		Nr.	%
16—19	1	—	—	6	—	—	7	—	—
20—24	2	—	—	7	1	14,29	9	1	11,11
25—29	21	1	4,76	85	7	8,24	106	8	7,55
30—34	26	3	11,54	81	13	16,05	107	16	14,95
35—39	52	7	13,46	158	16	10,13	210	23	10,95
40—44	69	13	18,84	184	69	37,50	253	82	32,41
45—49	79	22	27,85	158	72	45,57	237	94	39,66
50—54	106	29	27,36	221	76	34,39	327	105	32,11
55—59	110	16	14,55	164	37	22,56	274	53	19,34
60—64	59	11	18,64	203	69	33,99	262	80	30,53
65—69	94	16	17,02	183	41	22,40	277	57	20,58
70→	41	6	14,63	136	31	22,79	177	37	20,90
TOTAL	660	124	18,79	1 586	432	27,24	2 246	556	24,75

Analiza prevalenței cardiopatiei ischemice la obezi, în funcție de sex și vîrstă, în mediul urban, demonstrează la bărbați o frecvență maximă în grupele de vîrstă de 45 — 49 și 50 — 54 ani. La femei, cea mai mare frecvență se notează în grupul de vîrstă 45 — 49 ani. După vîrsta de 40 ani, în toate grupurile studiate frecvența cardiopatiei ischemice este mai mare la femei

Tabelul II.4.4.

Prevalența cardiopatiei ischemice la obezi, în funcție de sex și vîrstă, în mediul rural

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați			Femei			Total		
	Nr. obezi	Cardiopatie ischemică		Nr. obeze	Cardiopatie ischemică		Nr. obezi	Cardiopatie ischemică	
		Nr.	%		Nr.	%		Nr.	%
16—19	1	—	—	31	1	3,23	32	1	3,12
20—24	4	—	—	103	9	8,74	107	9	8,41
25—29	28	1	3,57	184	33	17,93	212	34	16,04
30—34	33	4	12,12	166	34	20,48	199	38	19,09
35—39	22	2	9,09	202	73	36,14	224	75	33,48
40—44	75	21	28,00	288	79	27,43	363	100	27,55
45—49	65	11	16,92	262	88	33,59	327	99	30,28
50—54	54	6	11,11	247	94	38,06	301	100	33,22
55—59	34	4	11,76	259	74	28,57	293	78	26,62
60—64	61	7	11,48	233	49	21,03	294	56	19,05
65—69	38	4	10,53	224	65	29,02	262	69	26,34
70→	35	4	11,43	186	62	33,33	221	66	29,86
TOTAL	450	64	14,22	2 385	661	27,71	2 835	725	25,57

Tabelul II.4.5

Prevalența cardiopatiei ischemice în funcție de variația ponderală

Grupa de vîrstă (ani)	Sex	SP		NP		+ 20%		+ 30%		+ 40%		+ 50%		⩾+50%	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
16—19	B	—		1	0,14	—		—		—		—		—	
	F	—		—		—		1	0,16	—		—		—	
20—24	B	—		2	0,20	—		—		—		—		—	
	F	—		—		—		6	0,78	4	0,52	—		—	
25—29	B	1	0,11	—		—		2	0,23	—		—		—	
	F	—		9	1,01	12	1,35	18	2,02	9	1,01	1	0,11	—	
30—34	B	—		2	0,26	2	0,26	4	0,51	1	0,13	—		—	
	F	—		14	1,74	10	1,24	29	3,60	5	0,62	3	0,37	—	
35—39	B	2	0,18	9	0,83	2	0,18	4	0,37	3	0,28	—		—	
	F	1	0,12	15	1,70	18	2,04	30	3,40	28	3,17	11	1,25	2	0,23
40—44	B	2	0,20	11	1,14	6	0,62	22	2,27	5	0,52	1	0,10	—	
	F	4	0,39	27	2,63	22	2,14	47	4,58	52	5,06	16	1,56	11	1,07
45—49	B	1	0,11	9	0,94	6	0,63	19	1,99	7	0,74	1	0,11	—	
	F	6	0,71	32	3,79	37	4,39	57	6,76	53	6,29	9	1,07	4	0,47
50—54	B	1	0,11	3	0,33	10	1,11	21	2,32	2	0,22	2	0,22	—	
	F	7	0,86	35	4,32	48	5,93	53	6,54	57	7,04	9	1,11	3	0,37
55—59	B	—		4	0,42	6	0,63	9	0,95	5	0,53	—		—	
	F	5	0,59	33	3,92	38	4,51	51	6,06	16	1,90	6	0,71	—	
60—64	B	1	0,10	13	1,34	6	0,62	4	0,41	5	0,52	2	0,20	1	0,10
	F	6	0,83	26	3,60	37	5,12	43	5,95	25	3,46	10	1,38	2	0,28
65—69	B	1	0,12	8	0,96	8	0,96	11	1,32	1	0,12	—		—	
	F	9	1,21	31	4,18	32	4,31	55	7,41	18	2,43	1	0,14	—	
70→	B	2	0,30	8	1,19	3	0,45	2	0,30	3	0,45	2	0,30	—	
	F	11	1,56	41	5,83	32	4,55	49	6,97	7	0,99	3	0,43	2	0,28

B = Bărbați; F = Femei; SP = Subponderali; NP = Normoponderali

comparativ cu bărbaţii. În mediul rural (725 obezi), datele sînt asemănătoare, dar nu superpozabile, deoarece la bărbaţi frecvenţa maximă apare la 40 —45 ani, iar la femei în grupul de vîrstă 50 — 54 ani. Exceptînd grupul de vîrstă 40 — 45 ani, frecvenţa cardiopatiei ischemice la femei o depăşeşte constant pe cea a bărbaţilor.

În tabelul II.4.5. este redată influenţa variaţiei plusului ponderal asupra frecvenţei cardiopatiei ischemice, în funcţie de grupe de vîrstă şi sex.

e. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (HTA)

Relaţia dintre greutatea corporală şi valorile tensiunii arteriale a suscitat şi suscită un interes deosebit (1, 28).

Cea mai mare parte a autorilor remarcă creşterea hipertensiunii arteriale la obezi, ceea ce ar explica, în parte, şi creşterea frecvenţei cardiopatiei ischemice şi a accidentelor vasculare cerebrale.

S-a crezut mult timp că la un obez măsurarea tensiunii arteriale furnizează date eronate, care ar trebui corectate în funcţie de grosimea braţului. Ulterior, prin investigarea concomitentă a TA intraarterială şi a celei luate la braţ, s-a ajuns la concluzia că diferenţele sînt foarte mici, motiv pentru care nu merită a fi luate în considerare în practica curentă (1,2). La marii obezi, se recomandă totuşi, pentru o mai mare exactitate, măsurarea intraarterială directă a presiunii sanguine (1).

Variaţia tensiunii arteriale în funcţie de modificările ponderale a fost studiată de Hartman (cit. de 21), care găseşte o creştere a tensiunii arteriale sistolice paralelă cu creşterea în greutate, fenomen care nu este tot aşa de clar în cazul tensiunii arteriale diastolice.

Frecvenţa hipertensiunii arteriale la obezi a fost raportată de numeroase colective de cercetători (1, 2, 3, 5, 15, 16, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 119). Deşi s-au utilizat diferite metode de apreciere a greutăţii corporale, se conchide că la obezi frecvenţa hipertensiunii arteriale este crescută comparativ cu normoponderalii. Sînt totuşi în literatură unele referinţe care contrazic aceste afirmaţii (21).

În tabelele II.4.6 şi 7, redăm frecvenţa hipertensiunii arteriale la obezii depistaţi în cadrul investigaţiei epidemiologice amintite anterior. La obezii proveniţi din mediul urban, cea mai mare frecvenţă semnificativ statistică a hipertensiunii arteriale se notează în grupul de vîrstă 35 — 39 ani la bărbaţi şi peste 70 ani la femei. Nu sînt diferenţe între sexe din acest punct de vedere decît dacă considerăm defalcat grupele de vîrstă. Frecvenţa globală a hipertensiunii arteriale (B + F) în mediul urban este de 25,42%.

La obezii din mediul rural, frecvenţa cea mai mare a hipertensiunii arteriale se notează la bărbaţii de 50 — 54 ani şi femeile de 35 — 39 ani şi 65 — 69 ani. Analiza globală relevă o frecvenţă mai mare a hipertensiunii arteriale la femei, comparativ cu bărbaţii. Diferenţe mai mari apar în cazul considerării defalcate a grupelor de vîrstă. Frecvenţa hipertensiunii arteriale la obezii din mediul rural (B + F) este de 23,32%, deci discret inferioară celei înregistrate în mediul urban.

Alte statistici ale Clinicii de nutriţie şi boli metabolice din Bucureşti (21) pun în evidenţă creşterea frecvenţei hipertensiunii arteriale în funcţie de

Tabelul II.4.6

Prevalența HTA la obezi, în funcție de sex și vîrstă, în mediul urban

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați		Femei		Total	
	Obezi investigați	Obezi cu HTA	Obeze investigate	Obeze cu HTA	Obeze investigați	Obeze cu HTA
16—19	x = 1	y = 0% y_1 = 0% y_2 = 0% y_3 = 0%	x = 6	y = 1 y_1 = 116,67% y_2 = 0,06% y_3 = 0,04%	x = 7	y = 1 y_1 = 14,29% y_2 = }0,04% y_3 = }
20—24	x = 2	y = 1 y_1 = 50% y_2 = 0,15% y_3 = 0,04%	x = 7	y = 2 y_1 = 28,57% y_2 = 0,13% y_3 = 0,09%	x = 9	y = 3 y_1 = 33,33% $y_{2,3}$ = 0,13%
25—29	x = 21	y = 4 y_1 = 19,05% y_2 = 0,61% y_3 = 0,18%	x = 85	y = 2 y_1 = 2,35% y_2 = 0,13% y_3 = 0,09%	x = 106	y = 6 y_1 = 5,66% $y_{2,3}$ = 0,27%
30—34	x = 26	y = 5 y_1 = 19,23% y_2 = 0,78% y_3 = 0,22%	x = 81	y = 8 y_1 = 9,88% y_2 = 0,50% y_3 = 0,36%	x = 107	y = 13 y_1 = 12,15% $y_{2,3}$ = 0,58%
35—39	x = 52	y = 22 y_1 = 42,31% y_2 = 3,33% y_3 = 0,98%	x = 158	y = 31 y_1 = 19,62% y_2 = 1,95% y_3 = 1,38%	x = 210	y = 53 y_1 = 25,24% $y_{2,3}$ = 3,56%
40—44	x = 69	y = 21 y_1 = 30,43% y_2 = 3,18% y_3 = 0,93%	x = 184	y = 59 y_1 = 32,07% y_2 = 3,72% y_3 = 2,63%	x = 253	y = 80 y_1 = 31,62% $y_{2,3}$ = 3,21%
45—49	x = 79	y = 26 y_1 = 32,91% y_2 = 3,94% y_3 = 1,16%	x = 158	y = 46 y_1 = 29,11% y_2 = 2,90% y_3 = 2,05%	x = 237	y = 72 y_1 = 30,38% $y_{2,3}$ = 3,56%
50—54	x = 106	y = 19 y_1 = 17,92% y_2 = 2,88% y_3 = 0,85%	x = 221	y = 49 y_1 = 22,17% y_2 = 3,09% y_3 = 2,18%	x = 327	y = 68 y_1 = 20,79% $y_{2,3}$ = 3,03%
55—59	x = 110	y = 18 y_1 = 16,36% y_2 = 2,73% y_3 = 0,80%	x = 164	y = 58 y_1 = 35,37% y_2 = 3,66% y_3 = 2,58%	x = 274	y = 76 y_1 = 27,74% $y_{2,3}$ = 3,38%
60—64	x = 59	y = 17 y_1 = 28,81% y_2 = 2,58% y_3 = 0,76%	x = 203	y = 49 y_1 = 24,14% y_2 = 3,09% y_3 = 2,18%	x=262	y = 66 y_1 = 25,19% $y_{2,3}$ = 2,94%

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.4.6 (continuare)

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbaţi		Femei		Total	
	Obezi investigaţi	Obezi cu HTA	Obeze investigaţi	Obeze cu HTA	Obezi investigaţi	Obezi cu HTA
65—69	x = 94	y = 14 y_1 = 14,89% y_2 = 2,12% y_3 = 0,62%	x = 183	y = 46 y_1 = 25,14% y_2 = 2,90% y_3 = 2,05%	x = 277	y = 60 y_1 = 25,19% $y_{2,3}$ = 2,94%
70	x = 41	y = 16 y_1 = 39,02% y_2 = 2,42% y_3 = 0,71%	x = 136	y = 57 y_1 = 41,91% y_2 = 3,59% y_3 = 2,54%	x = 177	y = 73 y_1 = 41,24% $y_{2,3}$ = 3,25%
TOTAL	A = 660	B = 163 B_1 = 24,70% B_2 = 7,26%	C = 1 586	D = 408 D_1 = 25,73% D_2 = 18,17%	E = 2 246	F = 571 $F_{1,2}$ = 25,42%

variaţia excesului ponderal la femeie. Astfel, în decada a 5-a de viaţă, la un exces ponderal de 15 — 30% frecvenţa hipertensiunii arteriale este de 32%, în timp ce la un plus ponderal de 76 — 90% ea urcă la 62%. Totodată s-a evidenţiat faptul că frecvenţa hipertensiunii arteriale creşte în funcţie de vechimea obezităţii. La o vechime a bolii de 1 — 10 ani, frecvenţa hipertensiunii arteriale este de 24% (vîrstă medie 40,66 ani), în timp ce la o vechime a obezităţii de 31 — 40 ani, ea creşte la 64% (vîrstă medie 55,64 ani).

În sens invers celor relatate pînă acum, Berest (cit. de 21) evidenţiază o frecvenţă de 38% obezi în rîndul hipertensivilor cu medie de vîrstă de 51 de ani.

Relaţia hipertensiune-obezitate este demonstrată şi prin efectul curelor de slăbire asupra valorilor tensionale. Wood şi Cash (cit. de 21) obţin la obezii hipertensivi scăderea tensiunii arteriale sistolice cu 25 — 30 mmHg, iar a celei diastolice cu 15 — 20 mmHg, printr-o scădere ponderală de 12 — 15 kg. Această consecinţă benefică a curei de slăbire este consemnată şi de alţi autori (21, Chiang în 1969, Heyden în 1971, cit. de 1).

Se consideră că reducerea ponderală ameliorează valorile tensionale la jumătate din obezii hipertensivi (1), tot aşa cum obezitatea este un factor de risc în apariţia hipertensiunii arteriale (20).

f. ATEROSCLEROZA CEREBRALĂ ŞI ARTERIOPATIA PERIFERICĂ

Corelaţia statistică dintre obezitate şi frecvenţa arteriopatiei periferice nu este semnalată în literatură (20).

Manifestările clinice ale aterosclerozei cerebrale au constituit obiectul unor frecvente comunicări (1, 2, 3, 20).

În tabelele II.4.8 şi II.4.9-A redăm frecvenţa acesteia la obezii depistaţi în mediile urban şi rural. Se constată o frecvenţă a aterosclerozei cerebrale de 7,66% (B + F), femeile avînd o prevalenţă crescută comparativ cu bărbaţii.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.4.7

Prevalența HTA la obezi, în funcție de sex și vîrstă, în mediul rural

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați		Femei		Total	
	Obezi investigați	Obezi cu HTA	Obeze investigate	Obeze cu HTA	Obezi investigați	Obezi cu HTA
16—19	x = 1	y = 0% y_1 = 0% y_2 = 0% y_3 = 0%	x = 31	y = 3 y_1 = 9,68% y_2 = 0,13% y_3 = 0,11%	x = 32	y = 3 y_1 = 9,37% $y_{2.3}$ = 0,11%
20—24	x = 4	y = 0% y_1 = 0% y_2 = 0% y_3 = 0%	x = 103	y = 21 y_1 = 20,39% y_2 = 0,88% y_3 = 0,74%	x = 107	y = 21 y_1 = 19,63% $y_{2.3}$ = 0,74%
25—29	x = 28	y = 1 y_1 = 3,57% y_2 = 0,22% y_3 = 0,04%	x = 184	y = 38 y_1 = 20,65% y_2 = 1,59% y_3 = 1,34%	x = 212	y = 39 y_1 = 18,40% $y_{2.3}$ = 1,38%
30—34	x = 33	y = 2 y_1 = 6,06% y_2 = 0,44% y_3 = 0,07%	x = 166	y = 47 y_1 = 28,31% y_2 = 1,97% y_3 = 1,66%	x = 199	y = 49 y_1 = 24,62% $y_{2.3}$ = 1,73%
35—39	x = 22	y = 1 y_1 = 4,54% y_2 = 0,22% y_3 = 0,04%	x = 202	y = 62 y_1 = 30,69% y_2 = 2,60% y_3 = 2,19%	x = 224	y = 63 y_1 = 28,12% $y_{2.3}$ = 2,22%
40—44	x = 75	y = 13 y_1 = 17,33% y_2 = 2,89% y_3 = 0,46%	x = 288	y = 59 y_1 = 20,49% y_2 = 2,40% y_3 = 2,08%	x = 363	y = 72 y_1 = 19,83% $y_{2.3}$ = 2,54%
45—49	x = 65	y = 14 y_1 = 21,54% y_2 = 3,11% y_3 = 0,49%	x = 262	y = 75 y_1 = 28,63% y_2 = 3,14% y_3 = 2,65%	x = 327	y = 89 y_1 = 27,22% $y_{2.3}$ = 3,14%
50—54	x = 54	y = 16 y_1 = 29,63% y_2 = 3,55% y_3 = 0,56%	x = 247	y = 41 y_1 = 16,60% y_2 = 1,72% y_3 = 1,45%	x = 301	y = 57 y_1 = 18,94% $y_{2.3}$ = 3,14%
55—59	x = 34	y = 8 y_1 = 23,53% y_2 = 1,78% y_3 = 0,28%	x = 259	y = 53 y_1 = 20,47% y_2 = 2,22% y_3 = 1,87%	x = 293	y = 61 y_1 = 20,82% $y_{2.3}$ = 2,15%
60—64	x = 61	y = 14 y_1 = 22,95% y_2 = 3,11% y_3 = 0,49%	x = 233	y = 51 y_1 = 21,89 y_2 = 2,14% y_3 = 1,80%	x = 294	y = 65 y_1 = 22,11% $y_{2.3}$ = 2,29%

Tabelul II.4.7 (continuare)

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbaţi		Femei		Total	
	Obezi investigaţi	Obezi cu HTA	Obeze investigate	Obeze cu HTA	Obezi investigaţi	Obezi cu HTA
65–69	x = 38	y = 9 y_1 = 23,68% y_2 = 2,00% y_3 = 0,32%	x = 224	y = 69 y_1 = 30,80% y_2 = 2,89% y_3 = 2,43%	x = 262	y = 78 y_1 = 29,77% $y_{2,3}$ = 2,75%
70	x = 35	y = 9 y_1 = 25,71% y_2 = 2,08% y_3 = 0,32%	x = 186	y = 55 y_1 = 29,57% y_2 = 2,31% y_3 = 1,94%	x = 221	y = 64 y_1 = 28,96% $y_{2,3}$ = 2,26%
TOTAL	A=450	B = 87 B_1 = 19,33% B_2 = 3,07%	C=2 385	D = 574 D_1 = 24,07% D_2 = 20,25%	E=2 835	F = 661 $F_{1,2}$ = 23,32%

În mod surprinzător, la bărbaţi frecvenţa cea mai mare apare între 45 — 49 ani. La femei, „vîrful" prevalenţei este notat între 55 — 59 ani, dar valori crescute apar şi la grupul 50 — 54 ani.

În mediul rural, frecvenţa globală (B + F) a aterosclerozei cerebrale este de 12,31%, deci superioară celei înregistrate în mediul urban. Ea este realizată în special prin creşterea frecvenţei la femei, unde cifrele sînt net superioare comparativ cu bărbaţii. Vîrfurile prevalenţei apar la bărbaţi între 35 — 39 ani, iar la femei între 50 — 54 ani.

Tabelul II.4.8.

Prevalenţa ATS cerebrale la obezi, în funcţie de sex şi vîrstă, în mediul urban

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbaţi			Femei			Total		
	Nr. obezi	ATS cerebrală		Nr. obeze	ATS cerebrală		Nr. obezi	ATS cerebrală	
		Nr.	%		Nr.	%		Nr.	%
16–19	1	—	—	6	—	—	7	—	—
20–24	2	—	—	7	—	—	9	—	—
25–29	21	—	—	85	1	1,18	106	1	0,94
30–34	26	1	3,85	81	2	2,47	107	3	2,80
35–39	52	2	3,85	158	9	5,70	210	11	5,24
40–44	69	4	5,80	184	12	6,52	253	16	6,32
45–49	79	9	11,39	158	19	12,03	237	28	11,81
50–54	106	5	4,72	221	29	13,12	327	34	10,40
55–59	110	2	1,82	164	23	14,02	274	25	9,12
60–64	59	3	5,08	203	18	8,87	262	21	8,02
65–69	94	3	3,19	183	17	9,29	277	20	7,22
70	41	2	4,88	136	11	8,09	177	13	7,34
Total	660	31	4,70	1586	141	8,89	2 246	172	7,66

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.4.9A

Prevalența ATS cerebrale la obezi, în funcție de sex și vîrstă, în mediul rural

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați			Femei			Total		
	Nr. obezi	ATS cerebrală		Nr. obeze	ATS cerebrală		Nr. obezi	ATS cerebrală	
		Nr.	%		Nr.	%		Nr.	%
16—19	1	—	—	31	—	—	32	—	—
20—24	4	—	—	103	2	1,94	107	2	1,87
25—29	28	—	—	184	3	1,63	212	3	1,42
30—34	33	1	3,03	166	4	2,41	199	5	2,51
35—39	22	3	13,64	202	31	15,35	224	34	15,18
40—44	75	4	5,33	288	42	14,58	363	46	12,67
45—49	65	2	3,08	262	59	22,52	327	61	18,65
50—54	54	1	1,85	247	57	23,08	301	58	19,27
55—59	34	—	—	259	53	20,46	293	53	18,09
60—64	61	1	1,64	233	27	11,59	294	28	9,52
65—69	38	1	2,63	224	31	13,84	262	32	12,21
70	35	1	2,86	186	26	13,98	221	27	12,22
TOTAL	450	14	3,11	2 385	335	14,05	2 835	349	12,31

Creșterea prevalenței accidentelor cerebrovasculare la [supraponderali — obezi este evidențiată și de Heyden în 1971 (cit. de 1). Houdent și Wolf (20) consideră că, la obezi, riscul apariției remolismentului cerebral este mai mare ca la normoponderali. Pavel și Sdrobici (21) constată la obezii tineri în vîrstă medie de 30 ani modificări oftalmoscopice caracteristice aterosclerozei cu o frecvență de 40%. În eventualitatea scăderii ponderale, modificările au fost reversibile.

g. PATOLOGIA VENOASĂ

Varicele membrelor inferioare și complicațiile lor sînt descrise ca avînd o frecvență crescută la obezi (2,21). În tabelul II.4.9 B redăm rezultatele investigației epidemiologice a Clinicii de nutriție și boli metabolice din București. Se remarcă o frecvență globală (B + F) a bolii varicoase de 47,07%, prevalența înregistrată la femei (51,43%) fiind superioară celei înregistrate la bărbați (38,19%). Piscul prevalenței apare la grupele de vîrstă avansată atît la femei, cît și la bărbați.

Pavel și Sdrobici (21) au arătat că varicele membrelor inferioare apar cu atît mai frecvent cu cît excesul ponderal și durata obezității sînt mai mari.

Se consideră că insuficiența venoasă și patologia legată de aceasta apare mai frecvent în obezitatea de tip ginoid (20, 30).

Complicațiile varicelor membrelor inferioare sînt mult mai frecvente la obezi. Este vorba în special de ulcerele varicoase cu tendință la recidivare, de hipodermita scleroasă cu caracter extensiv și, mai ales, de flebitele postoperatorii (20). Se consideră că la un obez riscul tromboflebitic, în cazul unei

Scanned with OKEN Scanner

intervenții chirurgicale, este dublu comparativ cu un normoponderal (20). În mod neîndoielnic, aici intervin și modificările sistemului coagulare-fibrinoliză-trombocite, care au fost descrise în cap. II.2.

Tabelul II.4.9 B

Prevalența bolii varicoase la obezi

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați			Femei			Total		
	Nr. obezi	Boala varicoasă		Nr. obeze	Boala varicoasă		Nr. obezi	Boala varicoasă	
		Nr.	%		Nr.	%		Nr.	%
16—19	2	—	—	37	—	—	39	—	—
20—24	6	—	—	110	19	17,27	116	19	16,37
25—29	49	3	6,12	269	48	17,84	318	51	16,03
30—34	59	5	8,47	247	91	36,84	306	96	31,37
35—39	74	21	28,37	360	139	38,61	434	160	36,86
40—44	144	41	28,47	472	161	38,34	616	222	36,03
45—49	144	43	29,86	320	150	50	464	203	43,75
50—54	160	49	30,62	448	215	47,99	608	264	43,42
55—59	144	51	35,41	423	221	66,43	567	332	58,55
60—64	120	39	32,5	438	263	60,04	558	302	54,12
65—69	132	60	45,45	417	290	69,54	549	350	63,75
70	76	42	55,26	320	299	93,43	396	341	86,11
TOTAL	1 110	424	38,19	3 861	1 986	51,43	4 971	2 340	47,07

C. BAZELE MORFOPATOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE ALE MORBIDITĂȚII CARDIOVASCULARE DIN OBEZITATE

Literatura referitoare la mecanismele de producere a patologiei cardiovasculare în obezitate sînt pe larg discutate în literatură, fiind abordate și de noi în volumul I al „Lipidologiei clinice", cît și în această lucrare (cap. II.2).

Schimert (4) consideră că în geneza patologiei cardiovasculare din obezitate trebuie luate în considerare următoarele eventualități:

—asociația obezității cu alți factori de risc vascular;

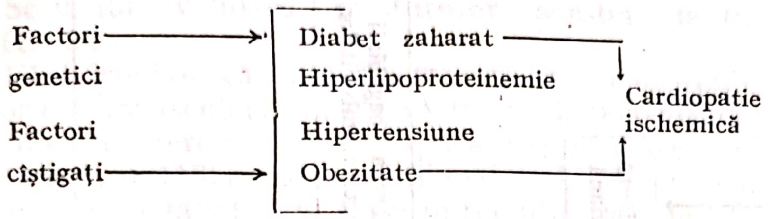
—modificările morfofuncționale ale cordului și aparatului vascular;

—perturbările sistemului venos și aparatului respirator.

Asociația obezității cu alți factori de risc vascular este foarte bine cunoscută. Este vorba de prezența la un obez a diabetului zaharat, hiperlipoproteinemiei, hiperuricemiei, hipertensiunii arteriale, a modificărilor sistemului coagulare-fibrinoliză-trombocite. Interpretarea acestor asociații este felurită. Unii autori consideră că între obezitate și cardiopatia ischemică există o legătură de cauzalitate (fig. II.4.2.), în timp ce alții afirmă că obezitatea nu este corelată direct cu cardiopatia (Rimm, cit. de 1). În interpretarea noastră, expusă pe larg (în vol. I, pag. 500), considerăm aceste asociații morbide ca fiind induse coordonat și concomitent atît genetic, cît și prin factori cîștigați. Concomitența nu înseamnă însă simultan, deoarece, așa cum am arătat, din punct de vedere patogenetic pot fi prezente asimetrii și asincronisme. Asocierea factorilor de risc la un obez crește prevalența cardiopatiei (19).

Scanned with OKEN Scanner

Model A



Model B

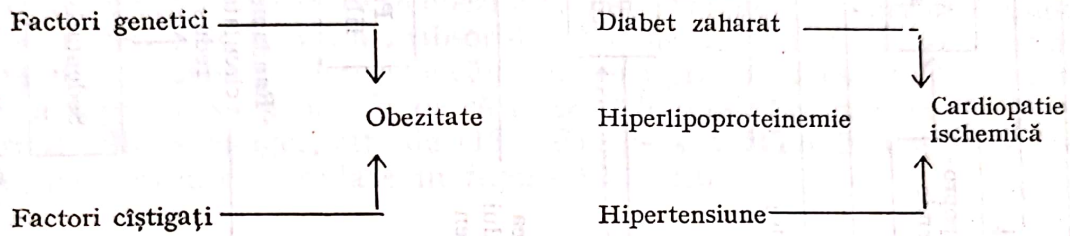


Fig. II. 4. 2. — Asociația obezității cu alți factori de risc vascular (Rimm, cit. de 1).

Principalele modificări morfofuncționale cardiovasculare din obezitate sînt următoarele:

● *„Încărcarea" grasă a cordului*, care alături de hipertrofia ventriculară duce la creșterea sa în greutate (1,4). Asistăm în obezitate la un fenomen ciudat: cordul raportat la greutatea ideală este mai mare și mai greu, dar corelat la greutatea actuală este de dimensiuni reduse comparativ cu persoanele normoponderale dar de greutate identică (4).

● *Modificărilor morfopatologice cardiace* li se adaugă ateroscleroza coronariană și cerebrală. La obezii diabetici, este prezentă și microangiopatia. De fapt, aceasta poate exista și în obezitatea simplă, în procentaj de 37,5% după cum au arătat Mosora și colab. (18).

● *Perturbările funcționale* care participă la instalarea cardiopatiei sînt: scăderea debitului cardiac maximal, creșterea consumului global de oxigen, discordanță între volumul cordului, randamentul maximal și greutatea corporală, hipervolemia (4). Ateroscleroza și creșterea rezitenței periferice, prin mecanisme încă neprecizate (Bachman, cit. de 1), ar putea constitui factori favorizanți și/ sau de întreținere a hipertensiunii arteriale, care, la rîndul său, alături de hipertensiunea pulmonară, hipervolemie și insuficiența coronariană, precipită instalarea insuficienței cardiace (4).

● *Modificările venoase* accentuează tulburările funcționale descrise pînă acum. Se presupune că varicele membrelor inferioare sînt produse prin:

— factori mecanici, în special creșterea cu 20 mmHg a presiunii intraabdominale, ca o consecință a acumulării de grăsime, care comprimînd vena cavă și venele pelviene jenează circulația venoasă (Alexander, cit. de 1);

— hipotonia venoasă, concordantă cu hipotonia generală din obezitate (Berkowitz, cit. de 21);

— incontinența valvulară, consecutivă alterării peretelui venos (21).

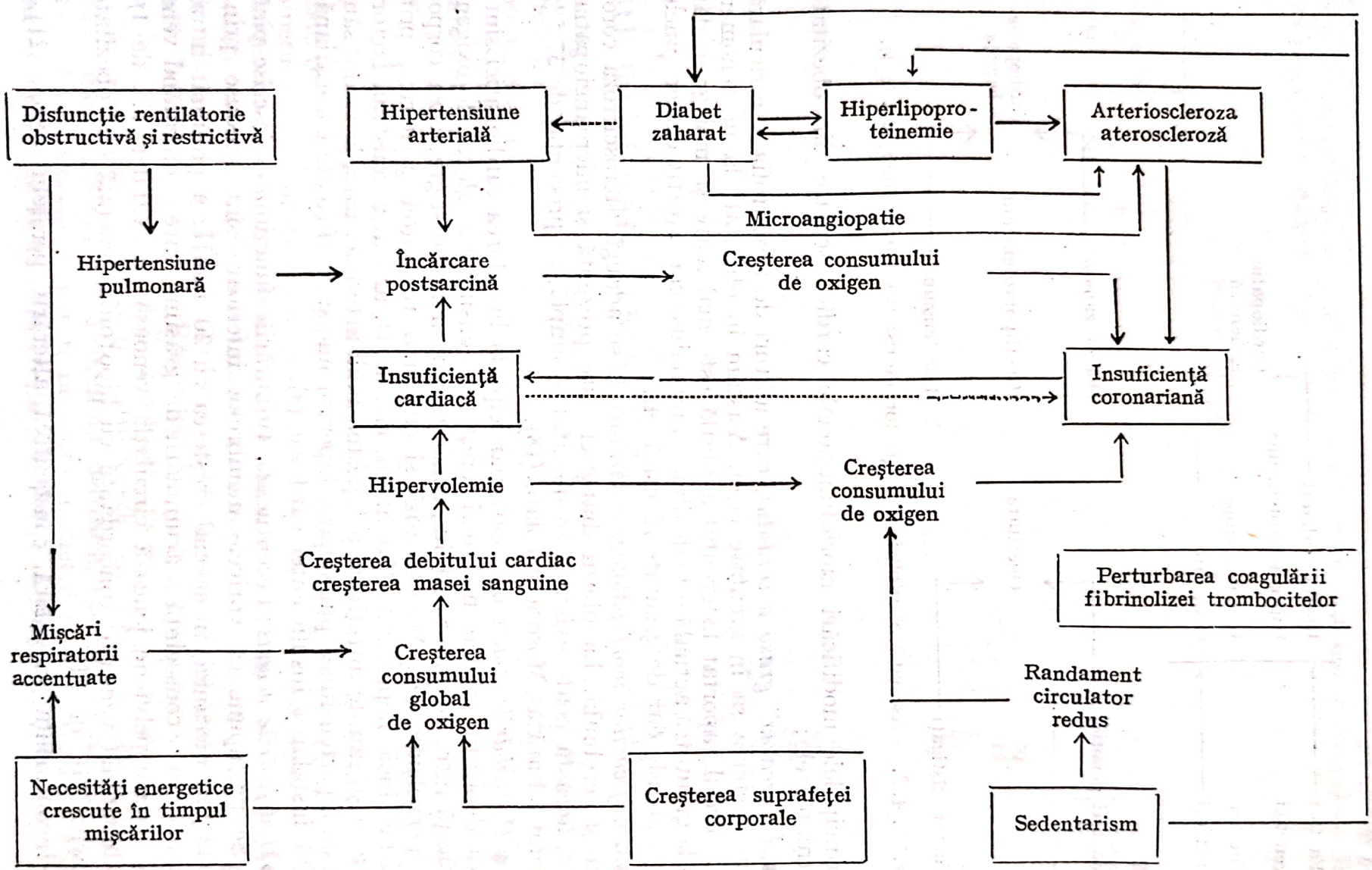


Fig. II. 4. 3. a. — Efectele obezităţii asupra aparatului cardiovascular (modificat după Schwalb şi Schimert, cit. de 4).

Scanned with OKEN Scanner

●*Modificările aparatului respirator* vor fi descrise în capitolul următor. Secvența evolutivă a tuturor acestor perturbări este redată în fig. II.4.3.a.

Fără îndoială că unul din factorii care contribuie la patogeneza modificărilor cardiovasculare din obezitate este hipertensiunea arterială. Recent s-au adus dovezi interesante care explică asocierea frecventă a obezității și HTA.

Defronzo (118) reia observații mai vechi conform cărora, la animale, insulina intervine în metabolismul Na prin retenția sa la nivelul tubului contort distal. Fenomenul a fost demonstrat ulterior și la om (Reisin, în 1978, cit. de 118), ceea ce permite postularea că în obezitate, unde este prezent hiperinsulinismul, are loc o creștere marcată a reabsorbției Na. La aceasta se adaugă creșterea rezistenței vasculare periferice de către insulină prin mecanism direct de favorizare a captării Na și/sau Ca de către celulele musculare netede din pereții arteriali (Birkenhauger, cit. de 118). Patogeneza HTA în obezitate s-ar conforma secvențelor redate în figura II. 4.3.b.

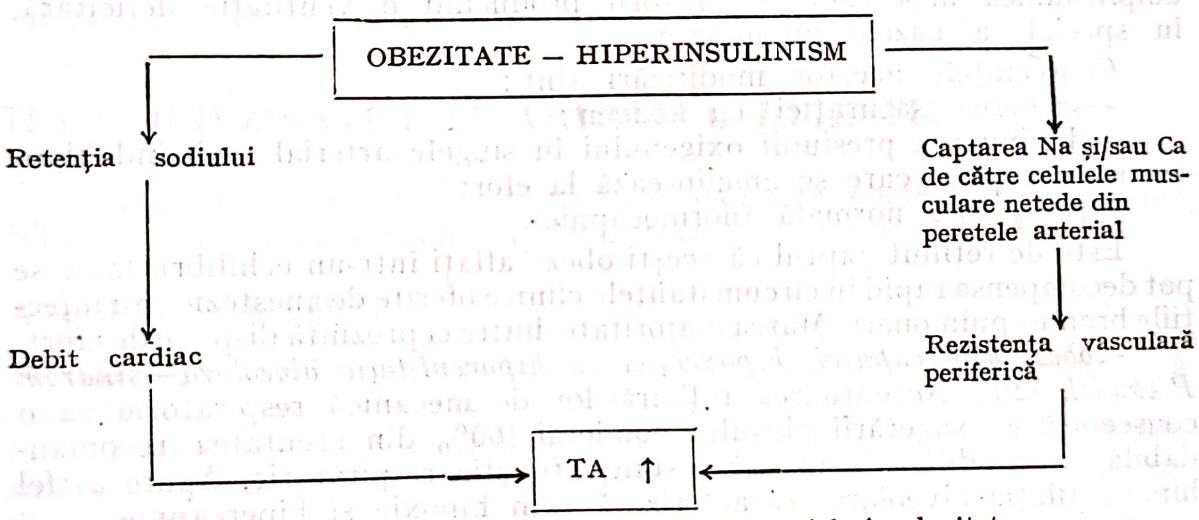


Fig. II.4.3.b. — Patogeneza hipertensiunii arteriale în obezitate.

Manipulările dietetico-terapeutice aduc argumente suplimentare la această ipoteză. Astfel, se atestă faptul că la obezii hipertensivi (sau hipertensivii obezi), scăderea ponderală „per se" are efect hipotensor prin reducerea hiperinsulinismului (Reisin, cit. de 118). Acesta este amplificat de restricția sodică alimentară.

D. APARATUL RESPIRATOR ȘI OBEZITATEA

Funcția pulmonară este constant afectată în diferite grade atît în obezitatea masivă (1, 2, 20, 21), cît și în obezitatea moderată (31). Frecvența modificărilor pulmonare variază în funcție de tipul studiului, deoarece la bolnavii internați sau dispensarizați dispneea este o acuză cvasiconstantă (54%), în timp ce la obezii depistați „activ" în cadrul investigațiilor epidemiolologice ea este mai rară (14%). Deși se afirmă (2) că investigarea funcției pulmonare nu este obligatorie în bilanțul diagnostic al obezului,

existența modificărilor ei trebuie cunoscută și avută mereu în vedere, deoarece pe de o parte reduce capacitatea de efort și de muncă, iar pe de altă parte favorizează apariția infecțiilor pulmonare, agravînd tabloul clinic al bronșiticilor, astmaticilor și emfizematoșilor. În același timp — acesta fiind un fapt deosebit de îmbucurător — este perfect demonstrat că majoritatea acuzelor clinice consecutive perturbării funcției pulmonare dispar după scăderea ponderală — corelativ cu ameliorarea funcțiilor respiratorii.

După Houdent și Wolf (20), în funcție de intensitatea și tipul modificărilor funcționale respiratorii, obezii se grupează în două categorii:

—*obezi normocapnici*, care deși au probe funcționale normale, funcția lor respiratorie este patologică datorită:

- reducerii complianței toracice și pulmonare;
- creșterii costului energetic al mișcărilor respiratorii;
- reducerii eficacității mușchilor respiratori;
- poziției înalte a diafragmului, grosimea peretului toracic, care reduc amplitudinea mișcărilor respiratorii producînd o ventilație deficitară, în special la bazele pulmonare.

Consecințele acestor modificări sînt:

—scăderea saturației cu oxigen;

—diminuarea presiunii oxigenului în sîngele arterial realizînd hipoxemia de repaus care se ameliorează la efort;

—pCO_2 este normală (normocapnie).

Este de reținut faptul că acești obezi aflați într-un echilibru labil se pot decompensa rapid în circumstanțele clinice oferite de anestezie sau infecțiile bronho-pulmonare. Marea majoritate dintre ei prezintă dispnee de efort.

—*obezi hipercapnici, hipoxemici cu hipoventilație alveolară—sindrom Pickwick* (20). Accentuarea tulburărilor de mecanică respiratorie ca o consecință a exagerării plusului ponderal (60% din greutatea recomandabilă) va modifica în ultimă instanță funcția respiratorie. Apare astfel hipoventilația alveolară, caracterizată prin hipoxie și hipercapnie.

În aceste cazuri, explorările funcționale pulmonare evidențiază:

—diminuarea capacității vitale, prin reducerea volumului respirator de rezervă;

—diminuarea ventilației maximale/minut;

—reducerea sensibilității la inhalarea de CO_2.

Pe plan *clinic*, aceste tulburări respiratorii se exteriorizează prin:

—somnolență intermitentă; bolnavul fiind trezit de stimuli de intensitate redusă sau chiar spontan își reia activitatea, adormind apoi din nou;

—scăderea atenției;

—crize mioclonice (mai rar);

—dispnee la început intermitentă—îndeosebi în timpul somnolenței—pentru ca ulterior să apară la efort, fiind în cele din urmă permanentă;

—cianoză „caldă", însoțită de poliglobulie, cu creșterea hematocritului;

—examen clinic și radiologic al plămînului, normal;

—tabloul complet al sindromului Pickwick este realizat de apariția insuficienței cardiace drepte, care se accentuează corelativ cu plusul ponderal și diminuează spectacular paralel cu scăderea ponderală;

—insuficiența cardiacă globală ireversibilă este consecința persistenței și a accentuării obezității, ducînd în cele din urmă la deces.

Prima descriere a sindromului în literarura medicală, în 1956, se datorează lui Barwell și colab. (cit. de 1), care i-au dat numele după personajul Joe din „Documentele Clubului Pickwick" de Ch. Dickens.

Mecanismul de producere al sindromului Pickwick este complex. El nu poate fi explicat doar prin obezitate și tulburările mecanofuncționale pe care aceasta le antrenează, deoarece este lesne de remarcat că la un plus ponderal identic cei mai mulți obezi sînt normocapnici și chiar un mic procentaj dezvoltă anomaliile descrise în cadrul sindromului. Se postulează existența unei disfuncții primare atît a centrilor respiratori, care sînt insensibili la inhalarea CO_2, cît și a somnului — demonstrată prin înregistrarea continuă a electroencefalogramei.

II.4.3. OBEZITATEA ȘI APARATUL DIGESTIV

Majoritatea autorilor comunică în obezitate coafectarea veziculei biliare, a ficatului, a tranzitului intestinal și a esofagului.

A. COLECISTOPATIILE

Creșterea frecvenței colecistopatiilor în obezitate a fost comunicată din 1934 de către Dublin (cit. de 1). Rimm și colab. (cit. de 1) comunică în 1972 rezultatele unui chestionar cu ajutorul căruia au investigat 73 000 subiecți în cadrul unui club antiobezitate (Tops Club). Concluziile studiului sînt (1):

—colecistopatia crește ca frecvență în fiecare decadă de vîrstă de la 25 la 55 ani;

—frecvența colecistopatiei este foarte bine corelată cu gradul creșterii ponderale.

Sturdevant și colab. (cit. de 1) afirmă că la bolnavii cu litiază biliară greutatea corporală este statistic semnificativ mai mare decît la cei nelitiazici. Totodată, autorii evidențiază la autopsii o prezență a litiazei biliare de 43% la cei care au avut un plus ponderal $> 9{,}1$ kg, în timp ce la cei la care plusul ponderal era $< 9{,}1$ kg litiaza biliară era prezentă doar în 16% din cazuri.

În tabelul II.4.10 prezentăm frecvența colecistopatiilor la grupul de obezi studiați de Clinica de nutriție și boli metabolice București. Se remarcă o frecvență globală de 44,63%—femeile avînd o prevalență mult mai mare comparativ cu bărbații. În funcție de vîrstă, prevalența crește progresiv la bărbați, în timp ce la femei frecvența maximă se înregistrează între 45 — 54 ani și 60 — 69 ani. Dintre entitățile diagnosticate curent au fost colecistita cronică cu hipotonie veziculară și litiaza biliară.

Se postulează următoarele mecanisme explicative ale patogenezei litiazei biliare în obezitate (Grundy, cit. de 1):

—obezii au o bilă mult mai litogenică decît normopon deralii cu litiază biliară, fenomen care dispare în momentul scăderii ponderale;

Tabelul 11.4.10

Prevalența colecistopatiilor la obezi

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați			Femei			Total		
	Nr. obezi	Colecistopatii		Nr. obeze	Colecistopatii		Nr. obezi	Colecistopatii	
		Nr.	%		Nr.	%		Nr.	%
16—19	2	—	—	37	—	—	39	—	—
20—24	6	—	—	110	—	—	110	—	—
25—29	49	—	—	269	10	3,71	318	10	3,14
30—34	59	2	3,38	247	59	23,88	306	61	19,93
35—39	74	3	4,05	360	144	40,00	434	147	33,87
40—44	144	15	10,41	472	179	37,92	616	194	31,49
45—49	144	39	27,08	320	205	64,06	464	244	52,58
50—54	160	49	30,62	448	271	60,49	608	320	52,63
55—59	144	63	43,75	423	241	56,97	567	304	53,61
60—64	120	62	51,66	438	289	65,98	558	351	62,90
65—69	132	69	52,27	417	279	66,90	549	348	63,38
70	76	39	51,31	320	201	62,81	396	240	60,60
TOTAL	1 110	341	30,72	3 861	1 878	48,64	4 971	2 219	44,63

— la aceasta se adaugă inflamația, care la rîndul ei poate fi produsă prin abuzurile alimentare și prin hipotonia veziculei biliare, în cadrul hipotoniei generalizate, accentuată de scăderea tonusului muscular abdominal.

B. HEPATOPATIA DIN OBEZITATE

Nu a fost descrisă pînă în prezent o hepatopatie caracteristică sau specifică obezității.

Coafectarea acestui organ a fost evidențiată de mai mulți autori, lucru firesc din moment ce sînt cointeresate așa multe linii metabolice.

Încă din 1964 Berkowitz (cit. de 1) comunică alterarea nespecifică a testelor de traversare hepatică și a celor de disproteinemie. Același autor demonstrează, pe materialul recoltat prin puncție-biopsie hepatică, infiltrația grasă a organului la toți cei examinați. Constatarea corespunde cu observațiile clinice, în care se constată frecvent hepatomegalie fără modificarea consistenței organului.

Unii autori consideră că aceste modificări hepatice ar sta la baza unor perturbări metabolice din obezitate, cum ar fi scăderea toleranței la glucoză (21), fapt foarte dificil de demonstrat. Poate ar fi mai corect de a interpreta perturbările morfofuncționale hepatice ca o consecință a tulburărilor metabolice, hormonale și hemodinamice, în special pe sistemul port. Ar pleda pentru aceasta și faptul că reversibilitatea lor este paralelă cu gradul scăderii ponderale.

Scanned with OKEN Scanner

C. CONSTIPAȚIA LA OBEZI

Constipația este un fapt de observație clinică destul de frecvent la obezi. Redăm în tabelul II.4.11. rezultatele cercetărilor noastre. Se observă o frecvență globală de 57,89%, ea fiind mai mare la femei comparativ cu bărbații. La ambele sexe, prevalența constipației crește progresiv în funcție de vîrstă.

Tabelul II.4.11

Prevalența constipației la obezi

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați			Femei			Total		
	Nr. obezi	Constipație		Nr. obeze	Constipație		Nr. obezi	Constipație	
		Nr.	%		Nr.	%		Nr.	%
16—19	2	—	—	37	7	18,91	39	7	17,94
20—24	6	1	16,66	110	28	25,45	116	29	25,00
25—29	49	5	10,20	269	89	33,08	318	94	29,55
30—34	59	13	22,03	247	99	40,08	306	112	36,60
35—39	74	21	28,37	360	149	41,38	434	170	39,17
40—44	144	39	27,08	472	226	47,88	616	265	43,01
45—49	144	49	34,02	320	200	62,50	464	249	53,66
50—54	160	62	38,75	448	315	70,31	608	377	62,00
55—59	144	77	53,47	423	312	73,75	567	389	68,60
60—64	120	89	74,16	438	333	76,02	558	422	75,62
65—69	132	91	68,93	417	320	76,73	549	411	74,86
70	76	64	84,21	320	290	90,62	396	354	89,39
TOTAL	1 110	511	46,03	3 861	2 368	61,33	4 971	2 879	57,89

Legată strîns de constipație, la obezi crește și prevalența hemoroizilor, fenomen prezentat în tabelul II.4.12. Frecvența globală este de 62,52%.

Tabelul II.4.12

Prevalența hemoroizilor la obezi

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați			Femei			Total		
	Nr. obezi	Hemoroizi		Nr. obeze	Hemoroizi		Nr. obezi	Hemoroizi	
		Nr.	%		Nr.	%		Nr.	%
16—19	2	—	—	37	10	27,02	39	10	25,64
20—24	6	—	—	110	29	26,36	116	29	25,00
25—29	49	5	10,20	269	99	36,80	318	104	32,70
30—34	59	14	23,72	247	105	42,51	306	119	38,88
35—39	74	29	39,18	360	169	46,94	434	198	45,62
40—44	144	53	36,80	472	239	50,63	616	292	47,40
45—49	144	62	43,05	320	201	62,81	464	263	56,68
50—54	160	90	56,25	448	259	57,81	608	349	57,40
55—59	144	101	70,13	423	289	68,32	567	390	68,78
60—64	120	99	82,50	438	390	89,04	558	489	87,63
65—69	132	105	79,54	417	389	93,28	549	494	89,98
70	76	62	81,57	320	309	96,56	396	371	93,68
TOTAL	1 110	620	55,85	3 861	2 488	64,43	4 971	3 108	62 52

Și aici prevalența la femei depășește pe cea de la bărbați. Este valabilă și remarca anterioară referitoare la creșterea frecvenței corelativ cu vîrsta.

Cauza acestor anomalii este legată de hipotonia musculaturii intestinale, de slăbirea centurii abdominale și, nu rareori, de greșelile din regimul alimentar.

D. AFECTAREA ESOFAGULUI

În obezitate, s-a demonstrat creșterea prevalenței herniilor hiatale, refluxului gastroesofagian și a diverticulilor esofagieni de pulsiune. Fenomenul se explică prin creșterea presiunii abdominale, concomitent cu eventuale tulburări de evacuare gastrică.

II.4.4. OBEZITATEA ȘI APARATUL OSTEOARTICULAR

Frecvența crescută cu care este întîlnită afectarea aparatului osteoarticular în obezitate a fost remarcată de toți autorii care studiază problema. Perfect justificat, Cremer (33) afirmă că: „obezitatea este una din manifestările abarticulare ale bolii artrozice atît la bărbați, cît și la femei".

În cercetarea epidemiologică amintită anterior, boala artrozică a fost evidențiată la 71,55% dintre obezi (tabelul II.4.13). Deși este mai frecventă la femei (73,16%), diferența față de bărbați (65,94%) este nesemnificativă din punct de vedere statistic. Remarcăm faptul că prevalența are cote foarte înalte la grupele de vîrstă înaintate, la ambele sexe.

Tabelul II.4.13

Prevalența artrozelor la obezi

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați			Femei			Total		
	Nr. obezi	Artroze		Nr. obeze	Artroze		Nr. obezi	Artroze	
		Nr.	%		Nr.	%		Nr.	%
16–19	2	—	—	37	3	8,10	39	3	7,69
20–24	6	1	16,66	110	36	32,72	116	37	31,89
25–29	49	7	14,28	269	102	37,91	318	109	34,27
30–34	59	13	22,03	247	105	42,51	306	118	38,56
35–39	74	21	28,37	360	173	48,05	434	119	44,70
40–44	144	89	61,80	472	299	63,34	616	388	62,98
45–49	144	99	68,75	320	272	85,00	464	371	79,95
50–54	160	101	63,12	448	327	72,99	608	428	70,39
55–59	144	112	77,77	423	389	91,95	567	501	88,35
60–64	120	108	90,00	438	399	91,09	558	507	90,86
65–69	132	110	83,33	417	405	97,12	549	515	93,80
70	76	70	92,10	320	315	98,43	396	386	97,47
TOTAL	1 110	732	65,94	3 861	2 825	73,16	4 971	3 557	71,55

Date similare sînt comunicate și de alți autori. Crețeanu și Lacatis (2) constată prezența poliartralgiilor la 80% din obezii dispensarizați, dintre care la 77% se asociază anomalii ale metabolismului glucidic, iar la 50% hiperlipoproteinemii. Pavel și Sdrobici (21) comunică o creștere a frecvenței reumatismului cronic degenerativ paralel cu gradul excesului ponderal (42—72%) și durata obezității (44—87%). Datele se referă la femei obeze.

Din punct de vedere *clinic*, afectarea aparatului osteoarticular în obezitate se poate manifesta sub mai multe forme. Cele mai frecvente sînt gonartroza, coxartroza și modificările artrozice ale coloanei vertebrale (34), așa cum am constatat și noi pe seria prezentată.

Duțu și colab. (35), investigînd complex un grup de obezi, menționează artralgii meteorosensibile și redoare matinală la nivelul membrelor inferioare în 66,66% din cazuri. Coxalgiile sînt prezente cu o frecvență de 13,8%, iar spondiloza (verificată radiologic) avea o prevalență de 88,8%. Modificările radiologice au fost dominate de osteofitoza marginală (61%), osteoporoza (27,7%) și hipertrofia discală cu îngustarea spațiului articular (16,5%). Acestea apar cu precădere în decadele a 5-a și a 6-a de viață. Demn de remarcat din studiul menționat este faptul că manifestările clinice ale artropatiei au precedat uneori cu 6—10 ani modificările radiologice. Totodată se relevă prezența la obezii „artrozici" a tulburărilor de glicoreglare și a hiperlipoproteinemiilor de tip IIa, IIb, III și IV.

Cremer (33) consideră că manifestările articulare la un obez trebuie sistematizate astfel:

— manifestări artrozice;

— sindromul trofostatic de la menopauză;

— hiperostoza vertebrală anchilozantă;

— asociația obezitate, gută, hiperlipoproteinemie (descrisă în vol. I).

Din punct de vedere *patogenetic*, relația obezitate-aparat osteoarticular este bidirecțională. Mai frecvent este remarcată influența nefastă a excesului ponderal asupra articulațiilor, dar nu este deloc rară eventualitatea în care un normoponderal artrozic și sedentar prin limitarea capacității cinematozice devine obez. Se postulează după mecanisme prin care obezitatea participă la producerea artrozelor (32):

— primul este factorul mecanic, care în mod cert facilitează uzura discală;

— al doilea este legat de tulburările metabolice „din" sau „asociate" obezității: diabetul zaharat, hiperlipoproteinemia și hiperuricemia. Astfel este cunoscută osteoartropatia diabetică pentru a nu mai aminti efectul nociv pentru articulații al cristalelor de acid uric. În același sens, se pare că acționează și cristalele de colesterol, care se eliberează din LDL și VLDL ce pătrund în lichidul articular. Date experimentale recente (36) confirmă această supoziție la iepurii cărora li s-au produs concomitent artropatie imună și hiperlipoproteinemie. Observația clinică și epidemiologică ar sprijini și ea postularea, dar indirect, prin faptul că la obezii artrozici se remarcă o agregare familială a diabetului zaharat și a hiperlipoproteinemiei.

Scanned with OKEN Scanner

II.4.5. OBEZITATEA, APARATUL ENDOCRIN ȘI GENITAL. OBEZITATEA ȘI SARCINA

În capitolul II.2. au fost expuse modificările hormonale implicate în patologia biochimică a obezității. Redăm în continuare aspectele clinice. O sinteză a acestei problematici a fost publicată de Milcu și Eșanu în 1973 și de Eșanu în 1975 (37, 38).

A. PANCREASUL ENDOCRIN

Hiperinsulinismul este răspunzător în cea mai mare parte de: foame accentuată, irascibilitate, depresiune, anxietate, cefalee și scăderea puterii de concentrație (38).

Hipergluconemia nu se însoțește în obezitate de manifestări clinice.

B. CORTICOSUPRARENALA

Sindromul hipercortizolic — atunci cînd există — se manifestă prin semnele și simptomele descrise în cazul obezității secundare. Uneori evoluează frust.

C. TIROIDA

Hipotiroidismul este destul de frecvent în obezitate. Manifestările sale clinice sînt însă rare, tulburarea endocrină evoluînd adesea frust și oligosimptomatic (38). Chiar atunci cînd manifestările sînt prezente, ele apar secundar obezității evoluînd favorabil în funcție de scăderea ponderală. În orice caz, este total greșită interpretarea conform căreia ar exista o obezitate secundară hipotiroidismului.

D. HIPOFIZA

Deși s-au descris modificări secretorii ale hormonului somatotrop (hiposomatotropism), manifestările clinice sînt excepționale.

E. GONADELE

Hipogonadismul masculin este frecvent notat la obezi, manifestîndu-se în special sub forma tulburărilor de dinamică sexuală (erecții insuficiente sau anerecții, ejaculări precoce cu oligospermie), care atrag după sine un sindrom depresiv, acesta la rîndul său accentuînd tulburările sexuale.

La femei, se notează frecvent hipomenoree, micromastie, cu mastodinii premenstruale, frigiditate, involuție uterină și sterilitate (38). Tulburările menstruale sînt reversibile, în funcție de scăderea ponderală.

La copiii obezi de ambele sexe, se constată întîrzierea pubertății.

Scanned with OKEN Scanner

Pe plan hormonal, s-a evidențiat hipogonadotropism pe FSH și LH și reducerea androgenilor corticosuprarenali, în special a dehidrooxiandrosteronului la ambele sexe, scăderea secreției de progesteron, apoi și de estrogeni la femei (38). Modificările hormonale la femeie ar explica, în parte, aspectele mai delicate pe care le ridică prezența sarcinii la o obeză.

F. SARCINA ȘI OBEZITATEA

Prezența sarcinii la o obeză ridică deseori probleme deosebite, care încep cu diagnosticul graviditățiii și se termină cu îngrijirea și viitorul nou-născutului.

Diagnosticul sarcinii la o obeză întîmpină serioase dificultăți datorită perioadelor lungi de amenoree, hipoplaziei uterine și prezenței țesutului adipos din regiunea abdominală, întotdeauna existent din abundență.

Evoluția sarcinii este marcată de două fapte de observație:

— creșterea ponderală, care depășește 10—12 kg, fenomen datorat dezechilibrului energetic creat prin mecanisme necunoscute;

— disgravidia precoce, dar mai ales cea tardivă.

Nașterea la o obeză poate fi:

— prematură, dacă cîștigul ponderal este mai mic de 9 kg (foarte rar);

— la termen (mai rar);

— întîrziată, în cazul în care cîștigul ponderal depășește 12 kg. Această eventualitate — de fapt cea mai frecventă — se însoțește de distocii datorate în special macrosomiei fetale. Unii autori recomandă, pentru acest motiv, practicarea operației cezariene la obezele gravide.

Nou-născutul are o greutate corelată cu cea a mamei, astfel:

— dacă gravida normoponderală cîștigă o pondere de < 9 kg în timpul sarcinii, greutatea nou-născutului va fi normală, iar „șansa" macrosomiei este de trei ori mai mică comparativ cu gravidele obeze. Greutatea fătului la naștere este astfel corelată cu gradul cîștigului ponderal al gravidei din timpul sarcinii, chiar dacă anterior sarcinii ea era normoponderală (39);

— la femeile cu macrosomie fetală, supraponderea a fost prezentă în 61,5% din cazurile cercetate de Gligore și Motocu (40);

— la gravidele obeze, prevalența macrosomiei fetale este redată în tabelul II.4.14, conform datelor Clinicii de nutriție și boli metabolice din București. Remarcăm faptul că această prevalență predomină în mediul urban,

Tabelul II.4.14

Frecvența macrosomiei fetale și patologiei perinatale în obezitate

Mediul	Macrosomie	Patologie perinatală
Rural	13,5%	29,5%
Urban	33,0%	39,8%

Scanned with OKEN Scanner

comparativ cu cel rural. Marea majoritate a femeilor obeze cu gigantism fetal au prezentat scăderea toleranței la glucoză, fenomen remarcat și de alți autori (21, 40).

Patologia perinatală, în special mortalitatea, este incontestabil mai frecventă la gravidele obeze. În seria noastră (tabelul II.4.14), prevalența ei este mai crescută în mediul urban, comparativ cu cel rural (39,8% versus 29,5%).

II.4.6. OBEZITATEA ȘI RINICHIUL

Pînă în anul 1974, nu au fost descrise modificări particulare morfofuncționale renale în obezitate. În acest an, Weisinger (41) comunică observația a patru bolnavi cu obezitate masivă și sindrom nefrotic, la care proteinuria s-a ameliorat corelativ cu scăderea ponderală, la puncția-biopsie renală nedepistîndu-se leziuni specifice. Aceste fapte ar trebui totuși corelate cu prezența microangiopatiei la obezii a căror localizare renală nu poate fi exclusă.

Cu toate acestea, pe baza datelor existente, nu se poate afirma că obezitatea ar fi asociată sau ar constitui un factor de risc pentru nefropatii.

II.4.7. OBEZITATEA ȘI MODIFICĂRILE TEGUMENTARE

Cele mai frecvente modificări tegumentare observate la obezi sînt intertrigo-ul axilar sau pe fața internă a coapselor (74% în seria noastră) și eczemele în aceleași regiuni (21%). Ele sînt corelate în special cu vechimea obezității.

Ganor și Even-Paz, în 1967 (cit. de 1), descriu la obezi, cu o prevalență de 70% față de normoponderali (20%), prezența unei fragilități foarte crescute la întinderea tegumentelor regiunii inghinale, care în această circumstanță se rup liniar. Cauza acestei anomalii nu se cunoaște (1).

Au fost studiate și aspectele legate de prezența *acanthosis*-ului *nigricans* în obezitate. La 90 de obezi care prezentau această modificare, 17 din cazuri erau maligne, însoțite de adenocarcinoame intraabdominale, 73 fiind benigne, dar asociate cu semne ce trădau o endocrinopatie : hirsutism, acnee, vergeturi, amenoree, facies de lună plină (1).

Studiind electronomicroscopic biopsiile de tegumente provenite de la diabeticii obezi, Maurel și colab. (57) constată o îmbătrînire precoce a dermului, caracterizată prin dispariția fibrelor elastice, modificări ale colagenului și prezența din abundență a substanței fundamentale. Din punct de vedere biochimic, se descrie scăderea sintezei colagenului fără afectarea fundamentală a glicozaminoglicanilor și a glicoproteinelor de structură.

Scanned with OKEN Scanner

II.4.8. OBEZITATEA ȘI DIABETUL ZAHARAT

A. DATE NOI ÎN NOSOLOGIA DIABETULUI ZAHARAT

Literatura referitoare la relația dintre obezitate și diabetul zaharat este imensă. Acest subiect a fost abordat, cercetat și expus cu metode și din puncte de vedere extrem de variate. Așa se explică de ce — deși există consens asupra filiației bolilor — există mari și felurite contradicții provenite din analiza cuantificată a datelor.

Una din cauzele cel mai frecvent generatoare de erori și controverse este lipsa unei definiții unitare a diabetului zaharat, a unor criterii clare și precise de clasificare și diagnostic. Majoritatea lucrărilor de pînă acum sînt axate pe clasificarea recomandată în 1965 de Comitetul de experți O.M.S. (43). Este clar pentru toți diabetologii că o astfel de orientare taxonomică nu mai corespunde, că datorită achizițiilor din ultimii ani s-au conturat aspecte noi. Acestea au impus o reevaluare nosologică a bolii, efectuată sub egida Institutului național de sănătate din Bethesda—SUA (National Diabetes Data Group) și publicată în formă definitivă în decembrie 1979 (42). Date aproape similare au fost comunicate în 1980 de către Comitetul de experți O.M.S., reunit la Geneva în luna septembrie 1979.

Deși pînă în prezent nu sînt date clinice sau epidemiologice referitoare la relația cuantificată dintre obezitate și diabet analizată prin prisma acestei orientări taxonomice și diagnostice — dat fiind caracterul ei foarte recent — noi considerăm util să o prezentăm.

Noua clasificare are drept scop (42):

— să servească ca bază uniformă în clinica și cercetarea diabetologică;

— să constituie un cadru adecvat pentru interpretarea datelor epidemiologice;

— să ajute clinicianul în prevenirea și tratarea diabetului zaharat.

Terminologia și clasificarea propusă a trebuit *să îndeplinească următoarele condiții* (42):

— un bolnav dat să poată fi încadrat într-o singură clasă, deși, în timp, este posibil ca boala să-și modifice caracterele și deci să fie necesară reclasificarea sa;

— să se bazeze pe parametrii clinici simpli și descriptivi, rapid de obținut și cu semnificație biologică clară;

— fiecare clasă să fie omogenă din punct vedere etiopatogenetic;

— terminologia să fie precisă și bine definită, astfel încît să descrie expresia fenotipică a anomaliei cît se poate de corect;

— clasificarea să fie adaptată și capabilă să cuprindă noile achiziții în domeniul diabetologiei.

Definiția modernă a diabetului zaharat este: „un grup de anomalii eterogene din punct de vedere clinic și genetic, care au ca o caracteristică comună intoleranța la glucoză" (42).

Vom analiza în continuare:

— Clasificarea diabetului zaharat.

Scanned with OKEN Scanner

—Metode de diagnostic a diabetului zaharat.
—Criterii de diagnostic a diabetului zaharat la adult.
—Criterii de diagnostic a diabetului zaharat la copii.
—Diabetul gestaţional.
—Scăderea toleranţei la glucoză—anterioară (STGA).
—Scăderea toleranţei la glucoză—potenţială (STGP).

a. CLASIFICAREA DIABETULUI ZAHARAT

Se propun următoarele categorii nosologice (42, 45):

— Diabetul zaharat (DZ)

- *Tipul I, insulinodependent* (DZI)
- *Tipul II, insulinoindependent* (DZN : DZ non-dependent de insulină)

—obez (DZNO)
—non-obez (DZNN)

- *Alte tipuri : diabetul zaharat asociat cu unele condiţii sau sindroame :*

—pancreatopatii ;
—endocrinopatii ;
—indus medicamentos sau chimic ;
—cu anomalii ale receptorilor insulinici ;
—cu unele sindroame genetice ;
—alte tipuri.

— Scăderea toleranţei la glucoză (STG)

- *STG non-obezi*
- *STG obezi*
- *STG asociată cu unele condiţii sau sindroame* (menţionate mai sus)

— DIABETUL ZAHARAT GESTAŢIONAL (DZG)

— SCĂDEREA TOLERANŢEI LA GLUCOZĂ — ANTERIOARĂ (STGA)

— SCĂDEREA TOLERANŢEI LA GLUCOZĂ — POTENŢIALĂ (STGP)

Diabetul zaharat, STG şi diabetul zaharat gestaţional sînt ,,clase clinice", în timp ce STGA şi STGP sînt considerate ,,clase de risc epidemiologic crescut".

Scanned with OKEN Scanner

a.1. DIABETUL ZAHARAT INSULINODEPENDENT (DZI) – TIPUL I

Terminologia anterioară

Diabetul juvenil, diabetul zaharat de tip juvenil, JOD („juvenil-onset diabetes"), diabetul cetogen, diabetul labil („brittle diabetes").

Factori asociați

Se recunosc unii factori asociați, care ar putea fi implicați în etiologia diabetului zaharat de tip I :

—factori genetici,
—factori cîștigați,
—factori legați de tipurile HLA,
—modificarea răspunsului autoimun (reacții autoimune).

Particularități clinice

—Diabeticii din această subclasă sînt dependenți de injectarea insulinei, fără de care apare acidocetoza, iar viața nu este posibilă.
—În istoria naturală a acestui tip, este prezentă o fază precetozică, insulinoindependentă.
—În marea majoritate a cazurilor, debutul este la vîrstă tînără, dar de fapt poate să apară la orice vîrstă.
—Caracteristica de bază este insulinopenia.
—La debut, sînt frecvent prezenți anticorpii anticelule beta-pancreatice.

a.2. DIABETUL ZAHARAT NON-INSULINODEPENDENT (DZN) – TIPUL II

Terminologie anterioară

Diabetul zaharat adult, diabetul zaharat matur, diabetul zaharat de tip adult, MOD („maturity-onset type diabetes"), diabetul zaharat cetorezistent, diabetul zaharat stabil.

Factori asociați

Această clasă a diabetului zaharat este probabil determinată de mai mulți factori etiologici, care au ca numitor comun alterarea metabolismului glucidic.

Factorii genetici probabil că sînt mai exprimați în cazurile de boală prezentă la copii sau tineri, cu transmisie autosomal dominantă. Termenul de Mody („maturity-onset type diabetes in the young") a fost propus tocmai pentru a defini aceste forme.

Factorii cîștigați adăugați sau suprapuși pe o susceptibilitate genetică la diabet sînt probabil operanți în cazurile de boală prezentă la adulți. În

Scanned with OKEN Scanner

cadrul lor, cel mai important factor etiologic este obezitatea care permite—de fapt—defalcarea diabetului zaharat non-insulinodependent în subtipurile :

II 1: DZN — non-obez (DZNN)
II 2: DZN — obez (DZNO).

Particularități clinice

—Diabeticii din această subclasă nu sînt dependenți de insulină și nu sînt predispuși la cetoacidoză, deși :

—Uneori este necesară administrarea temporară a insuliniei pentru corectarea hiperglicemiei simptomatice și persistente.

—În circumstanțe speciale, cum sînt infecțiile sau *stress*-ul pot dezvolta cetoacidoze.

—În marea majoritate a cazurilor, diabetul și evoluția bolii se desfășoară după 40 de ani — dar se precizează așa cum am arătat — că acest tip poate să apară la orice vîrstă.

—60 — 90% din bolnavii cu DZN sînt obezi (DZNO), iar restul de 10 — 30% sînt non-obezi (DZNN); acestea sînt subtipurile II 1 și II 2.

—Insulinemia acestor bolnavi este normală, crescută sau scăzută. Hiperinsulinismul și rezistența insulinică caracterizează pe mulți diabetici din tipul II.

—Scăderea ponderală produce adeseori ameliorarea toleranței la glucoză.

a.3. ALTE TIPURI DE DIABET ZAHARAT

Terminologie anterioară

Diabet zaharat secundar.

Factori asociați

Condițiile și sindroamele asociate cu diabetul zaharat sau scăderea toleranței la glucoză sînt redate în tabelul II. 4. 15. Analiza lor relevă că :

—unele relații etiologice sînt cunoscute :

- DZ secundar pancreatopatiilor ;
- DZ secundar endocrinopatiilor : acromegalie, sindromul suprarenometabolic (sindromul Cushing), feocromocitomul, glucagonomul, somatostatinomul, hiperaldosteronismul primar ;
- DZ secundar administrării unor medicamente.

—Alte relații etiologice sînt suspectate datorită asocierii foarte frecvente dintre DZ și unele condiții, cum sînt unele sindroame genetice.

Particularități clinice

—DZ apare în contextul sindroamelor sau condițiilor specifice.

Tabel II. 4. 15

Condiții și sindroame asociate cu diabetul zaharat și STG (30)

1. PANCREATOPATII

a — Neonatale

- Absența congenitală a pancreasului insular
- Diabetul tranzitoriu al nou-născutului
- Imaturitatea funcțională a insulinosecreției
- Copilul mamelor diabetice (?)

b — Postinfantile

- Cîștigate: traumatice, infecțioase toxice, neoplazice
- Înnăscute: fibroza cistică, pancreatita recidivantă ereditară, hemocromatoza

2. ENDOCRINOPATII

a — Hipoinsulinism

- Hiperfuncție endocrină
  - — catecolaminele: feocromocitomul
  - — somatostatinomul
  - — mineralocorticoizii: aldosternomul
- Hipofuncție endocrină
  - — hipoparatiroidism — hipocalcemie
  - — deficit izolat de somatotrop tip I
  - — insuficiență hipofizară multitropică (panhipopituitarism)
  - — dwarfismul LARON
  - — leziunile hipotalamice

b — Hiperinsulinism: stările de insulinorezistență

- Hiperfuncție endocrină
  - — glucocorticoizii
  - — progesteronul și estrogenii
  - — somatotropul: acromegalia
  - — glucagonul: glucagonomul și alte stări
- Hipofuncție endocrină
  - — deficitul izolat de somatotrop tip II

3. MEDICAMENTE ȘI AGENȚI CHIMICI

a — Diuretice și agenți antihipertensivi

- Clortalidon: Higroton, Combipres, Regraton
- Clonidină: Catapresan, Combipres, Haemiton
- Diazoxid: Hiperstat, Proglicem
- Furesemid, Lasix, Furantral
- Metalazone
- Bumetamide **
- Clopamide **
- Clorexolone **
- Acid etacrinic: Edecrin **

[Notă: efectul hipoglicemic al diureticelor este independent de fluctuațiile de K^+]

b — Agenți hormonali activi

- ACTH
- glucagonul
- glucocorticoizii
- anticoncepționalele orale
- somatotropina
- hormonii tiroidieni (in doze tirotoxice):
  - — dextrotiroxina (CHLOXIN)
- Calcitonina (Calcimar) **
- Metroxiprogesteron **
- Prolactin **

c — Medicamente psihotrope

- Clorprotixen (Teractan)
- Haloperidol
- Carbonat de litiu
- fenotiazine
  - — clorpromazina
  - — perfenazina
  - — clapentixol **
- antidepresive triciclice
  - — amitriptilina
  - — dezipramina
  - — doxepin (Sinequan)
  - — imipramina (Tofranil)
  - — nortriptilina
- marijuana **

d — Catecolaminele și alte medicamente active neurologic

- difenilhidantoina
- epinefrina
- isoproterenol (Isuprel),
- levadopa (Larodopa)
- norepinefrina (Levarterenol)
- bufenin (Kylidrin) **
- fenoterol**
- propranolol **

e — Medicamente analgezice, antipiretice și antiinflamatorii

- indometacina
- acetaminofen **

Tabelul II. 4. 15 (continuare)

- aspirina (supradozată) **
- morfina **

f — Agenți antineoplazici
- alloxan
- L-asparaginaza
- streptozotocina
- ciclofosfamida **
- acetat de megestrol **

g — Diverse
- izoniazida (HIN)
- acidul nicotinic (Complamin, Sadamin)
- disulfitul de carbon **
- cimetidina **
- EDTA **
- etanolul **
- heparina **
- manoheptuloza **
- acidul nalidixic (Negram) **
- clorura de nichel **
- niridazol **
- pentamidina (Lomidina) **
- fenolftaleina **
- rodenticidele **
- tiabendazolul

4. ANOMALIILE RECEPTORILOR INSULINICI

a — Defecte în receptorii insulinici
- lipodistrofia congenitală
- asociată cu virilizare și *acanthosis nigricans*

b — Boli imunologice cu anticorpi antireceptori insulinici

5. SINDROAME GENETICE

a — Erori înnăscute de metabolism
- glicogenoza tip I
- porfiria acută intermitentă
- hiperlipoproteinemia
- hiperglicerolemia

b — Sindroame de rezistență insulinică
- ataxia telangiectazică
- distrofia miotonică
- sindromul Mendenhall
- sindromul lipoatrofice

c — Anomalii neuromusculare ereditare
- asociația „atrofia nervului optic-diabet zaharat"
- diabet insipid, deficit motor
- distrofiile musculare
- miopatie proximală tardivă
- coreea Huntington
- boala Machalo
- sindromul Herrman
- ataxia Friedreich
- sindromul Alström
- sindromul Laurence-Moon-Biedl
- sindromul Refsum
- asociația „retinopatie, hipogonadism, retardare mentală, deficit motor"

d — Sindromul progeroid
- sindromul Cockayne
- sindromul Werner

e — Sindroame cu STG secundare obezității
- sindromul Prader-Willi
- achondroplazia

f — Diverse
- hipertensiune oculară steroid-indusă
- displazie epifizară și diabet infantil

g — Tulburări citogenetice
- sindrom Down
- sindrom Turner
- sindrom Klinefelter

6. ALTE TIPURI
- Diabet asociat cu malnutriția

*: nu se știe dacă acțiunea hipoglicemiantă este de sine stătătoare sau rezultă din exacerbarea unui DZ preexistent (30)
**: asociația nu este stabilită cu precizie (30).

a.4. SCĂDEREA TOLERANȚEI LA GLUCOZĂ (STG)

Subtipuri

STG la non-obezi;
STG la obezi;

Scanned with OKEN Scanner

STG asociată cu unele condiții și sindroame (tabelul II. 4. 15) :
—pancreatopatii ;
—endocrinopatii ;
—induse chimic sau medicamentos ;
—anomalii ale receptorilor insulinici ;
—unele sindroame genetice.

Terminologie anterioară

Diabet zaharat asimptomatic, diabet zaharat chimic, diabet zaharat subclinic, diabet zaharat de graniță („borderline"), diabet zaharat latent.

Factori asociați

—STG moderată poate fi atribuită unei variații normale a toleranței la glucoză în cadrul populației ;
—STG poate reprezenta un stadiu în evoluția DZ tip I (DZI) sau a DZ tip II (DZN) ;
—multe persoane cu STG rămîn în această fază pentru mulți ani sau evoluează spre normalizarea toleranței la glucoză.

Particularități clinice

—Nu este prezent nici un semn sau simptom de diabet zaharat clinic manifest.
—Glicemia bazală și STG variază de la normal pînă la aspectul diabetic.
—Pot fi prezente semne clinice și electrocardiografice de ateroscleroză.
—Se descrie la acest grup, creșterea susceptibilității pentru ateroscleroză, mai ales atunci cînd la STG se adaugă alți factori de risc : hipertensiunea arterială, hiperlipoproteinemie, obezitatea și vîrsta.
—Nu sînt prezente semne clinice semnificative ale complicațiilor renale sau retiniene ale diabetului zaharat.

a.5. DIABETUL ZAHARAT GESTAȚIONAL (DZG)

Terminologie anterioară

Diabet zaharat gestațional

Factori asociați

STG din cursul sarcinii este expresia unor modificări metabolice și hormonale complexe incomplet cunoscute. Este posibil ca rezistența insulinică să fie răspunzătoare în parte de DZG.

Particularități clinice

—STG apare în timpul sarcinii. O diabetică cunoscută care devine gravidă nu va fi etichetată ca un diabet zaharat gestațional.

Scanned with OKEN Scanner

—DZG este asociat cu creşterea complicaţiilor perinatale şi cu creşterea riscului de apariţie a diabetului zaharat, 5—10 ani după parturiţie.

—După naştere DZG va fi de:

—STG anterioară (STGA)

—DZI sau DZN

—STG.

a.6. SCĂDEREA TOLERANŢEI LA GLUCOZĂ ANTERIOARĂ — STGA

Terminologie anterioară

Diabet zaharat latent, prediabet.

Particularităţi descriptive

Aici sînt incluse toate persoanele care la timpul respectiv au toleranţa la glucoză normală, dar care anterior au prezentat hiperglicemie diabetică sau STG atît spontan, cît şi ca răspuns la stimuli identificabili. Exemple:

—DZ gestaţional, care după naştere prezintă o toleranţă la glucoză normală;

—obezii la care STG dispare după normalizarea ponderală;

—STG care apare în cadrul unor *stress*-uri metabolice acute, traumatisme sau alte agresiuni, dispărînd după aceea. Aici s-ar încadra STG din infarctul miocardic sau accidentele vasculare cerebrale, în eventualitatea în care, după trei luni, toleranţa la glucoză se normalizează.

a.7. SCĂDEREA TOLERANŢEI LA GLUCOZĂ POTENŢIALĂ — STGP

Terminologie anterioară

Diabet zaharat potenţial, prediabet.

Particularităţi descriptive

Se includ în această clasă persoanele la care nu s-a evidenţiat niciodată STG sau DZ, dar care au un risc diabetogen evident. Acestea sînt diferenţiate astfel:

● risc crescut pentru DZ insulinodependent prezintă (notaţia este făcută în ordinea descreşterii riscului):

—persoanele cu anticorpi anticelule insulare;

—fratele geamăn—monozigot—al unui DZI;

—fratele unui DZI, în special dacă au un haplotip HLA identic;

—descendenţii unui DZI;

● risc crescut pentru DZ non-insulinodependent prezintă (notaţia este făcută în ordinea descreşterii riscului):

Scanned with OKEN Scanner

—fratele geamăn—monozigot—al unui DZN;
—rudeniile de gradul I ale unui DZN (frate, părinți, descendenți);
—mama unui nou-născut care cîntărește mai mult de 4,5 kg. Raportul O.M.S prevede greutatea de 4 kg, iar pentru țările slab dezvoltate 3,5 kg (45);
—obeze;
—membrii unor grupuri rasiale sau etnice (unele triburi de indieni din SUA), la care s-a demonstrat o prevalență crescută a diabetului zaharat.

Gradul riscului diabetogen pentru aceste circumstanțe nu a fost stabilit încă.

a.8. DIFICULTĂȚI DE ÎNCADRARE NOSOLOGICĂ

Exemple:

—DZI se diferențiază greu față de un DZN subponderal care a făcut tratament cu insulină.
—Etichetarea DZ asociat cu unele condiții sau sindroame; în lipsa unor explorări corecte, nu se face diagnosticul bolii de bază, iar DZ se consideră a fi DZN sau DZI.
—Unele stadii evolutive din istoria naturală a fiecărui tip de DZ mimează tabloul celuilalt tip. Așa este faza de remisiune a DZI sau cetonuria prezentă în DZN în caz de *stress* metabolic. În aceste cazuri, pentru evitarea greșelilor, trebuie ca un anume tablou biologic să fie interpretat în contextul clinic și evolutiv.
—Greșelile dozărilor de laborator produc grave erori în special în etichetarea STG, STGA, STGP.

b. METODE DE DIAGNOSTIC A DIABETULUI ZAHARAT ȘI A STG

b.1. DATE NECESARE PENTRU ETICHETAREA NOSOLOGICĂ A DZ ȘI STG

Pentru a eticheta la un subiect/bolnav una din categoriile nosologice amintite, este necesară investigarea următoarelor date (44):

Date necesare pentru clasificarea bolnavului

—glicemie bazală;
—TTGO (dacă glicemia bazală este normală);
—dependența de insulină și tendința la cetoză;
—raportul: înălțime/greutate;
—apariția legată de sarcină;
—intoleranța la glucoză constatată anterior;
—prezența factorilor de risc pentru intoleranța la glucoză;
—prezența condițiilor și/sau sindroamelor redate în continuare.

Scanned with OKEN Scanner

Date adiționale

—sexul, data și locul nașterii;
—rasa și originea etnică;
—statusul socio-economic;
—vîrsta în momentul diagnostic;
—durata diabetului;
—tipul terapiei;
—antecedente sau concomitențe familiale referitoare la diabetul zaharat;
—gradul și tipul obezității;
—perturbări metabolice în cadrul sarcinii, traumatismului sau infecțiilor;
—natura și extinderea complicațiilor;
—sursa asistenței medicale (dispensarizarea).

Date necesare pentru o descriere mai completă

—participarea bolnavului la terapie;
—gradul controlului hiperglicemiei:
  —ușoară: 130 — 199 mg/dl
  —moderată: 200 — 299 mg/dl
  —severă: > 300 mg/dl
—*pedigree*-ul extins;
—tipul secreției insulinei;
—tipul secreției glucagonului;
—anticorpi insulinici;
—rezistența la insulină;
—peptidul C;
—anticorpi anticelule insulare;
—tipizarea histocompatibilității.

b.2. GLICEMIA BAZALĂ (GB) ȘI TESTUL TOLERANȚEI LA GLUCOZĂ PE CALE ORALĂ (TTGO)

Glicemia bazală reflectă valorile obținute dimineața, „à jeun" de 8 — 10 ore, în sîngele venos integral. Recoltarea sîngelui venos se face în tuburi ce conțin F Na (la 5 ml sînge — 30 mg F Na).

Dozarea glicemiei se face prin următoarele metode:
—glucozooxidază;
—hexokinază;
— ortotoluidină;
— Somogy-Nelson;
— Autoanalyzer cu fericiamidă;
— Autoanalyzer cu neocuproină.

Acestea dau rezultate echivalente. La noi în țară, se recomandă metoda cu ortotoluidină sau metoda Somogy-Nelson.

Se folosește sînge venos integral sau plasmă venoasă. Valorile obținute în sîngele venos integral sînt cu 15% mai mici decît acelea din plasma venoasă (exceptînd cazurile de anemie) (45). Dacă se recoltează sînge capilar, se va avea în vedere că la subiecții normali valorile bazale sînt cu 7% mai mari, iar valorile la 2 ore în timpul TTGO sînt cu 8% mai mari decît sîngele venos integral (45).

Valorile normale ale glicemiei bazale sînt redate în tabelul II.4.16. Precizăm că în Raportul O.M.S. exprimarea în ,,mmoli" este sub forma unor cifre ,,rotunjite" (tabelul II.4.17).

Testul toleranței la glucoză pe cale orală — TTGO

Etapele unui TTGO corect executat sînt următoarele:

— În ultimele trei zile care preced explorarea, subiectul va ingera minimum 150 hidrați de carbon și va presta o activitate fizică obișnuită.

— TTGO se va efectua dimineața ,,pe foame", ultima ingestie alimentară fiind cu 10 — 16 ore înainte (se recomandă 12 ore).

— Poziția subiectului poate fi stînd pe scaun sau culcat.

— Se contraindică fumatul în timpul TTGO.

— Se pregătește soluția ce va fi ingerată, dizolvînd 75 g glucoză în cel mult 300 ml apă.

— Se recoltează sînge venos (pe F Na).

— Se ingerează soluția de glucoză în cel mult 5'; acesta este timpul zero (0).

— În continuare, se recoltează sînge venos la 30'; 60', 90', 120', 180'. Raportul O.M.S. recomandă doar o recoltare la 120'.

— La gravide, se administrează 100 g glucoză, iar recoltările se fac la interval de 1, 2, 3 ore; Raportul O.M.S. nu face distincție între TTGO la gravide și restul populației.

Următorii factori pot influența TTGO: — inactivitatea fizică; — consum alimentar de < 150 HC; — post mai mic de 10 ore sau prelungit peste 16 ore; — consumul unor medicamente; — efectuarea testului după-amiază.

Precizări: — TTGO prezintă variații individuale fără legătură cu vîrsta, greutatea, rasa sau antecedentele familiale de diabet zaharat.

— Valorile unui TTGO normal sînt redate în tabelul II.4.16.

c. CRITERII DE DIAGNOSTIC A DIABETULUI ZAHARAT LA ADULT

Criteriile de diagnostic a DZ la adult sînt expuse în tabelele II.4.16 și II.4.17. În figura II.4.4-A redăm secvențele și etapele logice necesare încadrării nosologice a DZ și STG conform clasificării expuse.

Precizăm următoarele aspecte:

— diagnosticul de DZ sau STG se stabilește numai pe baza a cel puțin două determinări patologice a glicemiei bazale sau TTGO;

— termenul de TTGO nesemnificativ se referă la acele rezultate care nu pot fi încadrate nici la ,,normal", dar nici la DZ sau STG (,,non-diagnostic TTGO");

Tabelul II.4.16

Criterii de diagnostic în diabetul zaharat şi scăderea toleranţei la glucoză (30)

DIABETUL ZAHARAT LA ADULŢI

Acest diagnostic se stabileşte în cazul în care se îndeplinesc oricare din următoarele condiţii:

A. Prezenţa *simptomelor clasice de diabet:* poliuria, polidipsia, cetonuria, scăderea rapidă în greutate alături de o creştere masivă şi neechivocă a *glicemiei bazale.*

B. Creşterea *glicemici bazale* (la mai multe dozări) peste valorile următoare:
- plasmă venoasă ⩾ 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- sînge venos ⩾ 120 mg/dl (6,7 mmol/L)
- sînge capilar ⩾ 120 mg/dl (6,7 mmol/L).

Dacă glicemia bazală îndeplineşte aceste criterii nu se va face TTGO, deoarece este sigur că la orice subiect cu GB> > 140 mg/dl, TTGO va fi patologică.

C. *Dacă la TTGO se obţine una din următoarele modificări:*
- mai multe probe de TTGO furnizează creşteri ale glicemiei (conform datelor de mai jos), sau
- glicemia la 2 ore + încă o valoare glicemică (30, 60, 120') este conformă cu valorile de mai jos:
  - plasma venoasă ⩾ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
  - sînge venos ⩾ 180 mg/dl (10,0 mmol/L)
  - sînge capilar ⩾ 200 mg/dl (11,1 mmol/L).

SCĂDEREA TOLERANŢEI LA GLUCOZĂ LA ADULŢI

Diagnosticul de STG se stabileşte dacă se îndeplinesc următoarele trei criterii:
- glicemia bazală este mai mică decît valorile care indică diabetul zaharat (punctul B)
- glicemia la 2 ore în timpul TTGO să fie între „normal" şi valorile caracteristice diabetului zaharat (punctul C)
- valorile de la 30' şi 60' sau 90' în timpul TTGO să fie crescute în mod neechivoc. Deci:

Glicemia bazală
- plasmă venoasă < 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- sînge venos < 120 mg/dl (6,7 mmol/L)
- sînge capilar < 120 mg/dl (6,7 mmol/L)

Glicemia la 30' şi 60' sau 90'
- plasmă venoasă ⩾ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
- sînge venos ⩾ 180 mg/dl (10,0 mmol/L)
- sînge capilar ⩾ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

Glicemia la 2 ore
- plasmă venoasă 140—200 mg/dl (7,8—11,1 mmol/L)
- sînge venos 120—180 mg/dl (6,7—10,0 mmol/L)
- sînge capilar 140—200 mg/dl (7,8—11,1 mmol/L)

VALORI GLICEMICE NORMALE LA ADULŢI

Glicemia bazală
- plasmă venoasă < 115/dl (6,5 mmol/L)
- sînge venos < 100 /dl (5,6 mmol/L)
- sînge capilar < 100/dl (5,6 mmol/L)

Glicemia la 2 ore (TTGO)
- plasmă venoasă < 140/dl (7,8 mmol/L)
- sînge venos < 120/dl (6,7 mmol/L)
- sînge capilar < 140/dl (7,8 mmol/L)

Glicemia la 30' şi 60' sau 90' (TTGO)
- plasmă venoasă < 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
- sînge venos < 180 mg/dl (10,0 mmol/L)
- sînge capilar < 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

DIABETUL ZAHARAT LA COPII

Diagnosticul se stabileşte în cazul în care se îndeplineşte oricare dintre aceste condiţii:

A. Prezenţa *simptomelor clasice* de diabet: polidipsia, poliuria, cetonuria, scădere ponderală rapidă şi glicemie bazală > 200 mg/dl.

Tabelul II.4.16

Criterii de diagnostic în diabetul zaharat şi scăderea toleranţei la glucoză (30)

DIABETUL ZAHARAT LA ADULŢI

Acest diagnostic se stabileşte în cazul în care se îndeplinesc oricare din următoarele condiţii:

A. Prezenţa *simptomelor clasice de diabet:* poliuria, polidipsia, cetonuria, scăderea rapidă în greutate alături de o creştere masivă şi neechivocă a *glicemiei bazale.*

B. Creşterea *glicemiei bazale* (la mai multe dozări) peste valorile următoare:
- plasmă venoasă ⩾ 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- sînge venos ⩾ 120 mg/dl (6,7 mmol/L)
- sînge capilar ⩾ 120 mg/dl (6,7 mmol/L).

Dacă glicemia bazală îndeplineşte aceste criterii nu se va face TTGO, deoarece este sigur că la orice subiect cu GB > > 140 mg/dl, TTGO va fi patologică.

C. *Dacă la TTGO se obţine una din următoarele modificări:*
- mai multe probe de TTGO furnizează creşteri ale glicemiei (conform datelor de mai jos), sau
- glicemia la 2 ore + încă o valoare glicemică (30, 60, 120') este conformă cu valorile de mai jos:
  - plasma venoasă ⩾ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
  - sînge venos ⩾ 180 mg/dl (10,0 mmol/L)
  - sînge capilar ⩾ 200 mg/dl (11,1 mmol/L).

SCĂDEREA TOLERANŢEI LA GLUCOZĂ LA ADULŢI

Diagnosticul de STG se stabileşte dacă se îndeplinesc următoarele trei criterii:
- glicemia bazală este mai mică decît valorile care indică diabetul zaharat (punctul B)
- glicemia la 2 ore în timpul TTGO să fie între „normal" şi valorile caracteristice diabetului zaharat (punctul C)
- valorile de la 30' şi 60' sau 90' în timpul TTGO să fie crescute în mod neechivoc. Deci:

Glicemia bazală
- plasmă venoasă < 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- sînge venos < 120 mg/dl (6,7 mmol/L)
- sînge capilar < 120 mg/dl (6,7 mmol/L)

Glicemia la 30' şi 60' sau 90'
- plasmă venoasă ⩾ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
- sînge venos ⩾ 180 mg/dl (10,0 mmol/L)
- sînge capilar ⩾ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

Glicemia la 2 ore
- plasmă venoasă 140—200 mg/dl (7,8—11,1 mmol/L)
- sînge venos 120—180 mg/dl (6,7—10,0 mmol/L)
- sînge capilar 140—200 mg/dl (7,8—11,1 mmol/L)

VALORI GLICEMICE NORMALE LA ADULŢI

Glicemia bazală
- plasmă venoasă < 115/dl (6,5 mmol/L)
- sînge venos < 100 /dl (5,6 mmol/L)
- sînge capilar < 100/dl (5,6 mmol/L)

Glicemia la 2 ore (TTGO)
- plasmă venoasă < 140/dl (7,8 mmol/L)
- sînge venos < 120/dl (6,7 mmol/L)
- sînge capilar < 140/dl (7,8 mmol/L)

Glicemia la 30' şi 60' sau 90' (TTGO)
- plasmă venoasă < 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
- sînge venos < 180 mg/dl (10,0 mmol/L)
- sînge capilar < 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

DIABETUL ZAHARAT LA COPII

Diagnosticul se stabileşte în cazul în care se îndeplineşte oricare dintre aceste condiţii:

A. Prezenţa *simptomelor clasice* de diabet: polidipsia, poliuria, cetonuria, scădere ponderală rapidă şi glicemie bazală > 200 mg/dl.

Tabelul II.4.16 (continuare)

B. *La subiecții asimptomatici:* Se va efectua TTGO (1,75 g glucoză/kilocorp greutate ideală — pînă la maximum 75 g). Se consideră diagnosticul de DZ în următoarele două eventualități:

- glicemia bazală + mai multe valori glicemice din timpul TTGO sînt crescute peste datele de mai jos;
- glicemia la 2 ore + încă o valoare glicemică (de la 30′—60′—90′ TTGO) sînt crescute peste datele de mai jos:

Glicemia bazală

- plasmă venoasă ⩾ 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- sînge venos ⩾ 120 mg/dl (6,7 mmol/L)
- sînge capilar ⩾ 120 mg/dl (6,7 mmol/L)

Glicemia la 2 ore sau o altă valoare din interval

- plasmă venoasă ⩾ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)
- sînge venos ⩾ 180 mg/dl (10,0 mmol/L)
- sînge capilar ⩾ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

SCĂDEREA TOLERANȚEI LA GLUCOZĂ LA COPII

Acest diagnostic se stabilește pe baza a două criterii:

- glicemia bazală < decît valorile caracteristice diabetului zaharat (punctul B) și
- glicemia la 2 ore în timpul TTGO să fie crescută peste valorile de mai jos. Deci:

Glicemia bazală

- plasmă venoasă < 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- sînge venos < 120 mg/dl (6,7 mmol/L)
- sînge capilar < 120 mg/dl (6,7 mmol/L)

Glicemia la 2 ore — TTGO

- plasmă venoasă > 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- sînge venos ⩾ 120 mg/dl (6,7 mmol/L)
- sînge capilar > 120 mg/dl (6,7 mmol/L)

VALORI GLICEMICE NORMALE LA COPII

Glicemia bazală

- plasmă venoasă < 130 mg/dl (7,2 mmol/L)
- sînge venos < 115 mg/dl (6,4 mmol/L)
- sînge capilar < 115 mg/dl (6,4 mmol/L)

Glicemia la 2 ore — TTGO

- plasmă venoasă < 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- sînge venos < 120 mg/dl (6,7 mmol/L)
- sînge capilar < 140 mg/dl (7,8 mmol/L)

DIABETUL ZAHARAT GESTAȚIONAL

Diagnosticul de DZG se va stabili după efectuarea TTGO — prin administrarea a 100 g glucoză și urmărirea glicemiilor la 1—2—3 ore. Se consideră patologică situația în care cel puțin două glicemii depășesc valorile de mai jos:

Glicemia bazală

- plasmă venoasă: 105 mg/dl (5,8 mmol/L))
- sînge venos: 90 mg/dl (5,0 mmol/L)
- sînge capilar: 90 mg/dl (5,0 mmol/L)

Glicemia la 1 oră:

- plasmă venoasă: 190 mg/dl (10,6 mmol/L)
- sînge venos: 170 mg/dl (9,5 mmol/L)
- sînge capilar: 170 mg/dl (9,5 mmol/L)

Glicemia la 2 ore:

- plasmă venoasă: 165 mg/dl (9,2 mmol/L)
- sînge venos: 145 mg/dl (8,1 mmol/L)
- sînge capilar: 145 mg/dl (8,1 mmol/L)

Glicemia la 3 ore:

- plasmă venoasă: 145 mg/dl (8,1 mmol/L)
- sînge venos: 125 mg/dl (7,0 mmol/L)
- sînge capilar: 125 mg/dl (7,0 mmol/L).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.4.17

Valorile diagnostice ale TTGO efectuată prin ingestia a 75 g glucoză; criteriile recomandate de Comitetul de Experți O.M.S. (33)

Încadrarea nosologică	Concentrația glucozei					
	Sînge venos integral		Sînge capilar integral		Plasmă venoasă	
	g/l	mmol/l	g/l	mmol/l	g/l	mmol/l
Diabet zaharat						
Glicemia bazală	⩾1,2	⩾7	⩾1,2	7	⩾1,4	⩾8
și/sau						
Glicemia la 2 ore (TTGO)	⩾1,8	⩾10	⩾2	11	⩾2	⩾11
Scăderea toleranței la glucoză						
Glicemia bazală	<1,2	<7	<1,2	7,0	<1,4	<8
și/sau						
Glicemia la 2 ore (TTGO)	⩾1,2— <1,8	⩾7— <10	⩾1,4— <2,0	⩾8,0— <11,0	⩾1,4— <2,0	⩾8— <11

—să se facă distincția cuvenită între valorile TTGO de tip diabetic și cele de „tip STG".

d. CRITERII DE DIAGNOSTIC A STG LA ADULT

Criteriile de diagnostic a STG la adult sînt redate în tabelele II.4.16 și II.4.17. Nu se mai recomandă utilizarea termenilor de: DZ chimic, latent, potențial subclinic, marginal asimptomatic.

Deși subiecții încadrați în acest grup nu sînt etichetați ca diabetici, se consideră că ei au un risc diabetogen mai crescut decît populația generală. Se preferă termenul de STG deoarece în felul acesta se elimină stigmatul psihologic și socio-economic rezultat din definirea unui subiect ca „diabetic".

Orice STG la adult trebuie să fie descrisă în funcție de prezența sau absența *obezității*.

S-a demonstrat că, din cazurile etichetate într-un an, 1 — 5% devin DZN și mai rar DZI. Totodată multe STG revin la normal spontan și mai ales la obezi după scăderea ponderală.

În cercetarea epidemiologică, TTGO nu poate fi efectuat prin cele 5 recoltări. În aceste cazuri, se recomandă dozarea doar a glicemiei bazale și a glicemiei la 2 ore după ingestia a 75 g glucoză. Dacă valorile obținute îndeplinesc criteriile din tabelul II.4.16, cazul va fi încadrat în STG clasa epidemiologică.

Extrapolarea rezultatelor în cazul în care TTGO s-a efectuat cu 50 sau 100 g glucoză se face astfel: glicemie la 2 ore după 50 g este cu 1 mmol (o,15 g/l) mai mică, iar după 100 g, cu 1 mmol (0,15 g/l) mai mare decît ingestia a 75 g glucoză (45).

Scanned with OKEN Scanner

e. CRITERII DE DIAGNOSTIC A DIABETULUI ZAHARAT ȘI STG LA COPII

Criteriile de diagnostic a DZ și STG la copii sînt redate în tabelul II.4.16.

Precizări:

—copiii cu STG pot deveni DZI sau mai rar DZN în proporție de 0 — — 10% în decurs de 10 ani;

—se accentuează rolul glicemiei bazale în diagnosticul STG;

—TTGO la copii se execută prin administrarea glucozei în cantitate de 1,75 g/kgcorp greutate ideală (cantitatea totală să nu atingă 75 g);

—valorile normale ale GB și TTGO sînt redate în tabelul II.4.16.

f. CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT GESTAȚIONAL

Criteriile diagnosticului DZG sînt redate în tabelul II.4.16.

Precizări: — Diagnosticul se stabilește la femei la care DZ sau STG au debutat în sarcină.

—După naștere, la multe femei TTGO se normalizează, fiind reclasificate în STGA.

—Etichetarea DZG ca o entitate aparte este necesară deoarece aceste femei prezintă un risc diabetogen crescut *post-partum*. Aproximativ 1 — 2% din DZG *post-partum* (5 — 10 ani) devin DZ.

—DZG apare în special în trimestrul III de sarcină.

—La o gravidă, indicația efectuării TTGO se face în următoarele circumstanțe:

· glicozurie de sarcină;
· antecedente familiale de DZ;
· antecedente de patologie perinatală (avorturi spontane, malformații congenitale în sarcini anterioare, nașteri premature);
· obezitatea mamei;
· vîrsta avansată a mamei.

g. CRITERII DE DIAGNOSTIC A STGA

Diagnosticul de STGA se stabilește la persoanele la care în antecedente au fost evidențiate fie hiperglicemie diabetică, fie STG, dar care în prezent au toleranță la glucoză normală.

Alte circumstanțe sînt următoarele:

—DZG care dispare după naștere;
—STG care dispare după normalizarea greutății la obezi;
—infarctul miocardic acut;
—arsurile;
—chirurgia abdominală;
—infecțiile;
—fracturile;
—rănile de război.

h. SCĂDEREA TOLERANȚEI LA GLUCOZĂ-POTENȚIALĂ (STGP)

Aceasta este o clasă cu risc diabetogen statistic crescut, caracterizată prin parametrii descriși la subcapitolul 4.10.A.a.

Precizări: — Termenul de STGP nu trebuie aplicat niciodată sub formă de diagnostic, deoarece el nu indică o boală ci doar un risc crescut pentru o boală.

—Anterior, STGP și STGA erau definite prin DZ latent și prediabet, termeni care nu se mai recomandă în continuare datorită consecințelor lor psiho-economice și sociale asupra subiectului.

—Termenul de prediabet trebuie să definească doar o stare retrospectivă care a precedat DZN sau DZI.

i. CLASIFICAREA PROVIZORIE A DIABETULUI ZAHARAT, UTILIZATĂ ÎN CERCETARE

În tabelul II.4.18 redăm o clasificare provizorie a DZ utilizată în cercetare și rezultată din cele mai recente achiziții în cercetarea diabetologică. Ea corespunde aproape în totalitate cu cea descrisă anterior. Elementele noi se referă la segregarea DZI în subclasele a, b și c, în funcție de prezența sau absența factorilor autoimuni.

Tabelul II.4.18

Clasificarea provizorie a diabetului zaharat — în scop de cercetare (42)

	DIABETUL ZAHARAT		
	Asociat cu fenomene autoimune sau boli autoimune (organospecifice)	Prezența anticorpilor anticelule insulare (în relație cu debutul dependenței de insulină)	Caracteristici care ar putea fi utilizate în viitor în scopul unei subclasificări (sînt necesare în continuare alte cercetări)
I. *Diabet zaharat insulinodependent: DZI*			
Subclasa a	+	persistenți	● Etiologia virotică ● Genele cromozomului 6 influențează apariția DZI ● DZI legat de haplotip: HLA tipurile DW_2, DW_3, DW_4, B_7, B_8, B_{15} ● Anticorpi antiinsulină exogenă ● Modul de transmitere
Subclasa b	—	persistenți	
Subclasa c	—	negativi	
II. *Diabet zaharat non-insulinodependent: DZN*			
Subclasa non-obezi Subclasa obezi	nu se cunosc alte criterii de segregare a DZN în afară de variația ponderală		● Insulinemia bazală și stimulată ● Insulinorezistența ● Anomaliile receptorilor ● Flush-ul indus de alcool după clorpropamidă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.4.18 (continuare)

Scăderea toleranței la glucoză potențială

Risc crescut de apariție a DZI (în ordine descrescîndă)	Risc crescut de apariție a DZN (în ordine descrescîndă)
1 — Subiecții cu anticorpi anticelule insulare pozitivi	1 — Fratele monozigot al unui DZN
2 — Fratele sau sora monozigot al unui DZI	2 — Alte rudenii de gradul I al unui DZN
3 — Frați, surori ai unui DZI a — cu HLA identic (doi haplotipi)	3 — Obezii
b — cu identitate haploidă (un haplotip)	4 — Mama unui nou-născut > > 4,5 kg.
c — fără identitate HLA	5 — Membrii unor grupuri etnice sau rasiale care au o prevalență crescută a DZ
4 — Descendenții unui DZI	

j. CLASIFICAREA LUI WEST

Între 7—8 noiembrie 1978, Fundația KROC a organizat, la Santa Ynez Calley California, o Conferință internațională la care au participat doar 23 diabetologi. Tema dezbătută a fost „epidemiologia diabetului zaharat și a complicațiilor sale macrovasculare". Așa cum era firesc, unul din obiective a fost clasificarea diabetului zaharat, analiză efectuată de West (32). Aceasta este un fel de replică la clasificarea recomandată de „NIH Diabetes Group". În esență, ea se bazează pe criteriile care operează cu următorii indici:

- Etiologia.
- Criteriul vîrstei (juvenil, de tip adult).
- Obezitatea (obez, non-obez).
- Severitatea tabloului clinic sau biochimic
  - prezența sau absența simptomelor clasice:
    - DZ clinic;
    - DZ chimic;
  - gradul hiperglicemiei: — ușoară;
    - moderată;
    - severă;
  - susceptibilitatea la cetoză;
  - prezența sau absența complicațiilor;
  - tipul terapiei;
  - sensibilitatea la insulină: — sensibil;
    - rezistent;
- Alte concomitențe: (asociații morbide)
  - HLP;
  - sarcină;
  - lipodistrofie;
  - hepatopatii.
- Combinații specifice de concomitențe (asociații morbide)
  - J sau Jamaica Diabetes;
  - sindromul Zuidema și Tattersall (MODY)
  - modificări imunologice.

Acești indici vor fi folosiți în următoarea *clasificare descriptivă a diabetului zaharat.*

Criteriul sau indicii etiologici (criteriul E)

Simplificat : — obez (f);
—tip idiopatic (i);
—leziuni asociate ale pancreasului exocrin (p). Bolnavii care prezintă episoade tipice de cetoză vor fi etichetați ca tipul idiopatic, deși în aceste cazuri sînt necesare precizări referitoare la prezența sau absența DZ (și a tipului său) la rudeniile de gradul I.

Detaliat: — să se precizeze cauzele specifice la toți bolnavii; în eventualitatea că se optează pentru „alte cauze", se vor preciza acestea, așa cum au fost descrise anterior (cauze unanim acceptate, dubitate etc.);
—se va preciza gradul obezității: greutatea relativă:
120% din standard (MLI): normal
80% din standard: obezitate
80 — 99%; 100 — 119% } grade de
120 — 139%; 100 — 159%; 160% } obezitate
—precizarea gradului obezității imediat înainte de diagnosticarea diabetului sau chiar cu mult înainte de aceasta;
—precizarea unor indicatori etiologici concomitenți sau a unor „markeri" cu semnificație etiologică posibilă (statusul antigenilor de histocompatibilitate: HLA, anticorpi anticelule insulare, prezența DZ la toate rudeniile bolnavului).

Criteriul gradului severității deficitului insulinic (Criteriul S)

Simplificat: — tipul cetogen (c);
—tipul non-cetogen (nc).

Detaliat: — tipul cetogen și non-obez;
—tipul non-cetogen și non-obez;
—hiperglicemie severă;
—hiperglicemie moderată;
—hiperglicemie ușoară;
—normoglicemie;
—tipul non-cetogen și obez;
—tipul non-cetogen:
—cu necesar de insulină pentru corectarea
—poliuriei,
—scăderii ponderale;
—fără necesar de insulină pentru corectare.

Foarte detaliat: — tipul secreției de insulină după dietă controlată.

Criteriul tipului tratamentului (Criteriul T)

Simplificat: — insulină (i);
—terapie orală (t.o.);
—fără medicație (d: dietă);
sau: —insulină (i);
—fără insulină (n.i.: „no insulin").

Detaliat: —conținutul dietei în lipide saturate (% din totalul caloriilor).

Criteriul vîrstei diagnosticării diabetului zaharat (Criteriul VD)

Simplificat: — descoperit înainte de 20 ani (t: tînăr);
— descoperit după 20 ani (m: matur).

Detaliat: — se va reda vîrsta prin anul, decada de viață sau intervalul de 20 ani.

Criteriul manifestărilor specifice diabetului (Criteriul MS)

—insulinorezistența (ir);
—hiperglicemia severă;
—rezistența la cetoză la non-obezi;
—lipemia diabetică.

Aici se includ doar *manifestările specifice ale DZ*, fără a ne referi la concomitențe sau asociații morbide.

Criteriul efectelor morbide (Criteriul M)

Se referă la prezența:
—cardiopatiei;
—arteriopatiei;
—retinopatiei;
—nefropatiei;
—neuropatiei.

West afirmă, ceea ce era dealtfel bine știut, că nici o clasificare anterioară sau prezentă nu are la dispoziție nici măcar un singur parametru segregant, pentru că acesta, de fapt, nu există. Pentru acest motiv, el propune o clasificare bazată pe izolarea unor sindroame sau tipuri. Aceasta ar avea avantajul că fiecare sindrom sau tip este descris prin mai mulți parametri segreganți.

Sindroamele diabetice sau tipurile de diabet propuse sînt:

Tipul I (tipic cetogen)

Caractere esențiale: —tendința la cetoză;
—hiperglicemie severă și labilă;
—non-obez.

Caractere prezente frecvent: — anticorpi anticelule insulare (ACI), în special la debut;
—istoric familial de diabet zaharat cetogen;
—debut în tinerețe (nu în mod absolut necesar);
—prezența antigenelor HLA—B_8 și DW_3.
Caractere absente: — pancreatopatii exocrine;
—insulinorezistența de cauză extrapancreatică (h. diabetogeni);
—sindroame genetice sau alte condiții rare, asociate DZ;
—malnutriție severă, care să preceadă diagnosticul DZ.

Tipul II (tipic obez și non-cetogen)

Caractere esențiale: — obezitatea prezentă în evoluția DZ;
—nu prezintă tendință la cetoză.
Caractere prezente frecvent: — insulinemia nemodificată, uneori hiperinsulinism, în special în stadiul precoce, la debut;
—debut la maturitate;
—istoric familial de DZ tip adult insulinoindependent;
—hiperglicemie moderată și stabilă (sub control dietetic);
—funcția beta-celulară este adesea reversibilă în urma reducerii obezității.
Caractere absente: — anticorpi ACI;
—pancreatopatii exocrine;
—alte cauze genetice sau cîștigate ale DZ.

Tipul III sau II a (hiperglicemie idiopatică moderată a non-obezilor)

Caractere esențiale —bolnavi non-obezi și fără tendință la cetoză;
—hiperglicemie ușoară sau moderată (cazurile de hiperglicemie severă pot sau nu pot fi incluse);
—variante: — subtipul tînăr;
—subtipul matur.
Caractere absente: — cauze specifice de DZ (inclusiv sindromul Tattersall).

Tipul M (malnutriția fără fibroză sau calcificare pancreatică); așa-numitul Diabet J (Jamaica)

Caractere esențiale: — scădere ponderală accentuată înainte de diagnosticul diabetului;
—antecedente de malnutriție.
Caractere adesea prezente: — manifestat în tinerețe (10 — 35 de ani);
—hiperglicemie severă;
—rezistent la cetoză;
—insulinorezistent;
—condiții socio-economice deficitare.
Caractere absente: — pancreatopatii exocrine.

Scanned with OKEN Scanner

Tipul M (malnutriție cu fibroză sau calcificarea pancreatică; sindromul Zuidema)

Caractere esențiale: —istoric de subnutriție severă în copilărie;
—calcificare și/sau fibroză pancreatică.

Caractere prezente frecvent: — consum crescut de cassava;
— rezistent la insulină și cetoză;
— manifest între 10—35 ani;
— pancreatopatie prezentă;
— mărire în volum a parotidei.

Hiperglicemia ușoară, non-progresivă (neevolutivă) a tinerilor, cu transmitere dominantă (sindrom Tattersall)

Caractere esențiale: — hiperglicemie moderată sau ușoară;
— istoric familial de hiperglicemie ușoară sau moderată cu transmitere dominantă;
— fără evoluție spre hiperglicemie severă sau cetoză.
Caractere prezente frecvent: — manifest în tinerețe.

Utilizarea următorilor termeni este contraindicată de către conferința KROC:

— tipul Mody („maturity onset diabetes of the young"); aceasta ar fi echivalent cu sindromul Tattersall;
— tipul juvenil;
— insulinodependența (în contradicție cu clasificarea „NIH Diabetes Group Workshop");
— idiopatic și primar;
— DZ pancreatic; acesta să fie înlocuit cu termenul de diabet zaharat asociat cu pancreatopatie exocrină;
— DZ clinic, chimic și latent;
— DZ secundar („... toate formele de diabet sînt într-un sens secundare");
— diabetul J (descris de Hungh—Jones în Jamaica) se poate confunda J de la juvenil.

B. DATE EPIDEMIOLOGICE PRIVIND RELAȚIA OBEZITATE-DIABET ZAHARAT

Datele epidemiologice care tratează relația diabetului zaharat cu obezitatea sînt extrem de numeroase (fig. II.4.4-A). Considerăm utilă prezentarea problematicii prin defalcarea în două aspecte: a) prevalența obezității la diabetici; b) frecvența diabetului zaharat în obezitate.

Scanned with OKEN Scanner

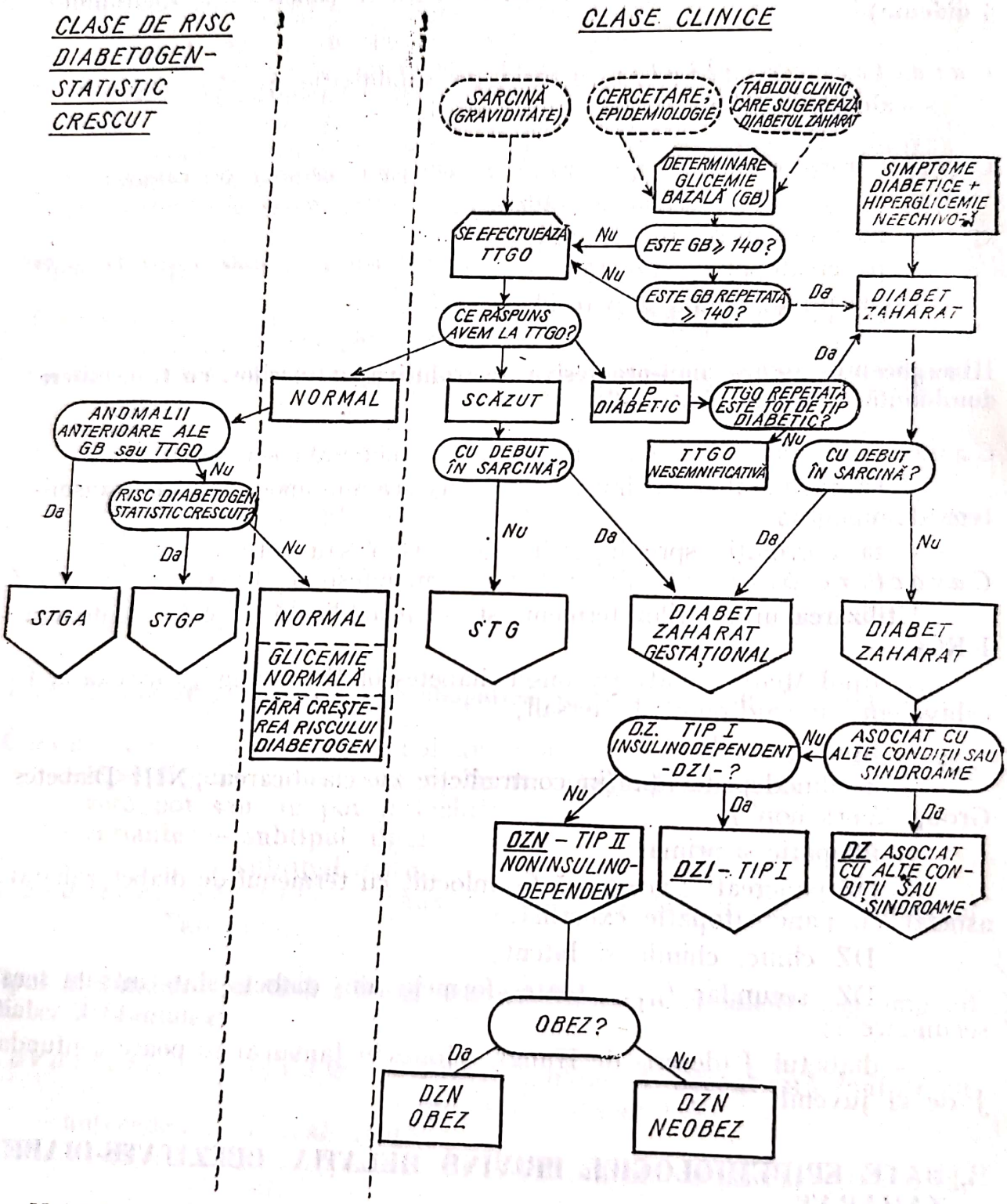


Fig. II.4.4.A. — Etapele necesare diagnosticului și calsificării diabetului zaharat și scăderii toleranței la glucoză (30).

a. PREVALENȚA OBEZITĂȚII ÎN DIABETUL ZAHARAT

În fig. II.4.4.B redăm prevalența obezității și variația greutății corporale (raportată prin indicele ponderal: % din greutatea normală apreciată după formula Broca) la 10 000 diabetici aflați în dispensarizarea Centrului antidiabetic (CAD) București (50). Aceștia au fost defalcați în: DZ juvenil (0—20 ani), DZ al adultului tînăr (21—40 ani), DZ de maturitate (41—65 ani), DZ al vîrstnicilor (> 65 ani).

La bărbați, frecvența cea mai mare a obezității (indicele ponderal >20%) este notată în DZ de maturitate și la vîrstnici. Fenomenul este prezent și la femei, unde se remarcă totuși cifre crescute ale prevalenței și la DZ al adultului tînăr. În toate cele patru forme de DZ, frecvența obezității este mai mare la femei comparativ cu bărbații.

În figura II.4.5.A este ilustrată evoluția mediei indicelui ponderal la aceeași serie. În DZ insulinodependent, media indicelui ponderal anterioară diabetului este mai mare comparativ cu media actuală atît la bărbați, cît și la femei. Fenomenul este prezent și în diabetul zaharat insulinoindependent. În cazul acestuia din urmă, se notează însă medii ale indicelui ponderal cu mult superioare celor din DZ insulinoindependent (fig. II.4.5.B).

Investigîndu-se prevalența excesului ponderal anterior diabetului zaharat pe aceeași serie, se evidențiază valori de 91% pentru bărbați și 97% în cazul femeilor.

În literatură, datele referitoare la acest aspect al relației obezitate-diabet zaharat formează obiectul unor controverse.

Astfel, a devenit clasică afirmația lui Joslin care încă din 1959 (cit. de 21) spunea că 78,5—83,3% dintre diabeticii cu debutul bolii la maturitate sau mai tîrziu sînt sau au fost obezi. Pyke și Please, în 1957 (cit. de 46), găsesc că 50% din diabeticii nediagnosticați peste vîrsta de 40 de ani au un plus ponderal de 110%, comparativ cu populația non-diabetică de aceeași vîrstă, unde același plus ponderal este notat cu o frecvență de 25%. Baird, în 1972 (cit. de 46), afirmă că 70% din diabetici și 50% din diabetice depășesc greutatea ideală cu 10%, comparativ cu bărbații și femeile non-diabetice, unde cifrele sînt de 30—35%. Bedford și Whitehall (46) susțin și ei că obezitatea este semnificativ statistic mai frecventă la diabetici comparativ cu non-diabeticii, menționînd totodată că fenomenul este legat de clasa socială marginașă și nivelul educațional scăzut.

Există și date care nu le confirmă pe cele menționate mai sus. Keys, în 1972, și Jarret, în 1975 (cit. de 46), consideră că la diabetici greutatea corporală este mai mică decît la non-diabetici, iar Gronberg, în 1967 (cit. de 46), nu găsește mai mulți obezi printre diabetici comparativ cu restul populației.

Această deosebire a rezultatelor are ca motivație principală eludarea greutății corporale anterioară diabetului zaharat și raportarea doar la greutatea actuală.

Totuși relația obezitate-diabet zaharat nu poate fi doar de tipul „cauză-efect" din punct patogenetic, deoarece s-a observat că la diabeticii obezi nou-depistați instituirea unei diete adecvate ameliorează spectacular toleranța la glucide fără a influența într-o manieră similară greutatea corporală (46).

Scanned with OKEN Scanner

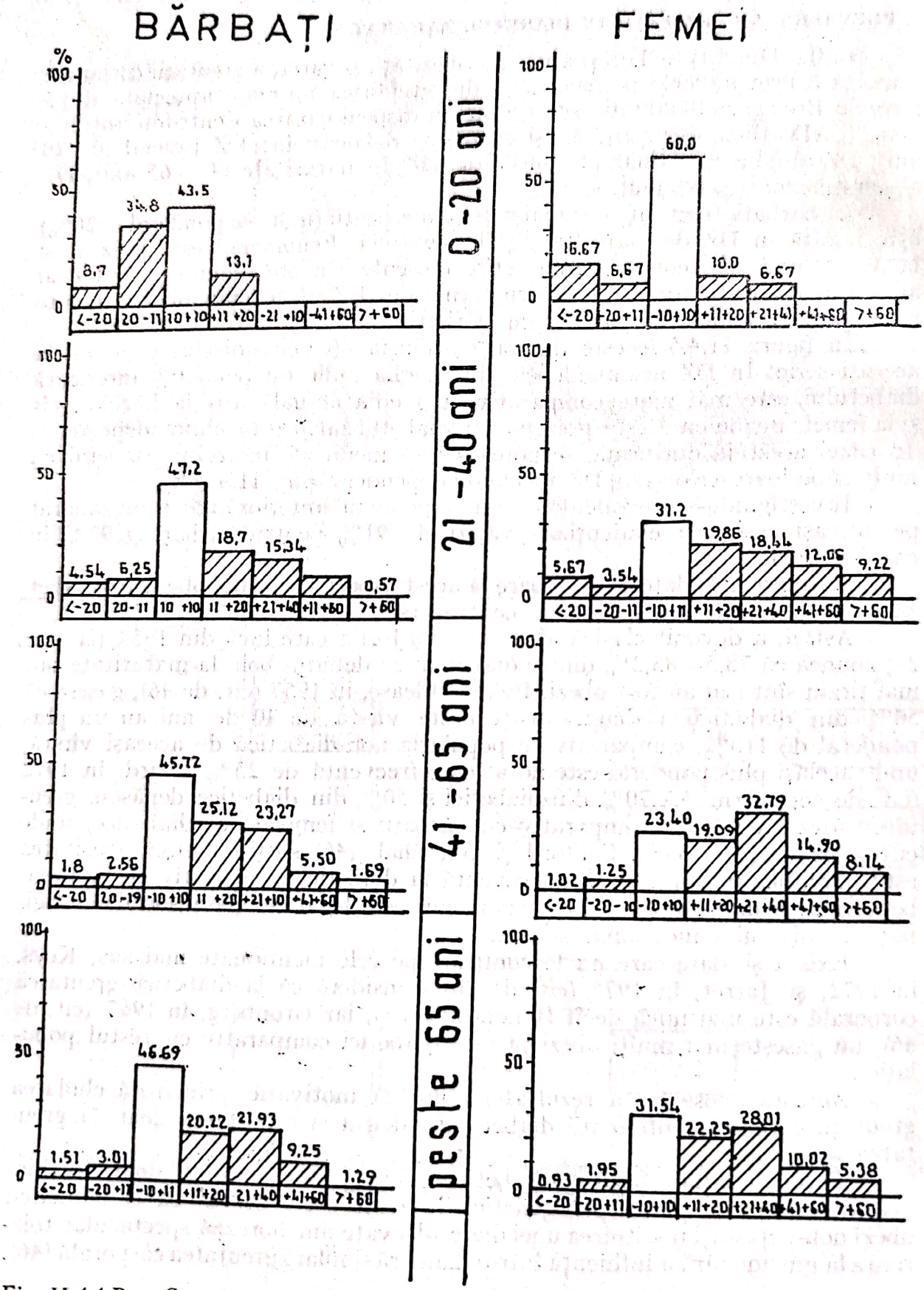


Fig. II.4.4.B. — Comportamentul indicelui ponderal în diabetul zaharat, corelativ cu vîrsta și sexul.

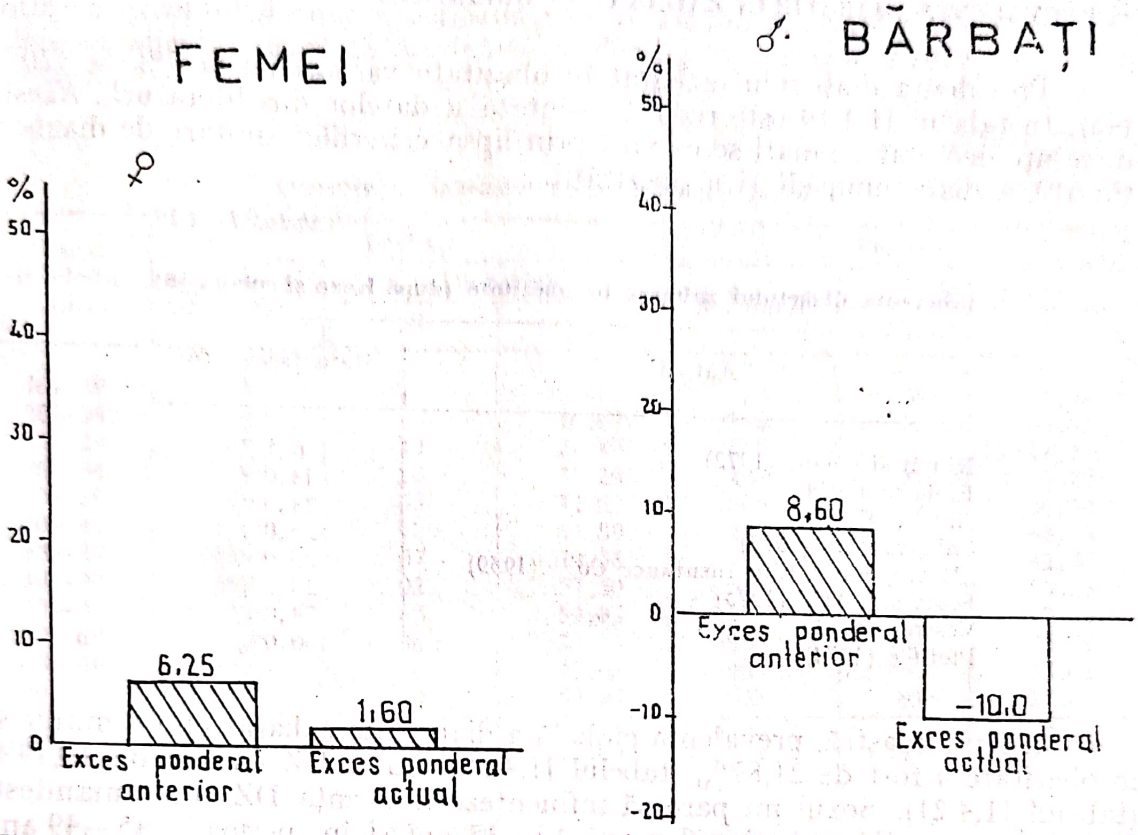


Fig. II.4.5.A. — Variația indicelui ponderal la bolnavii cu diabet zaharat insulinodependent.

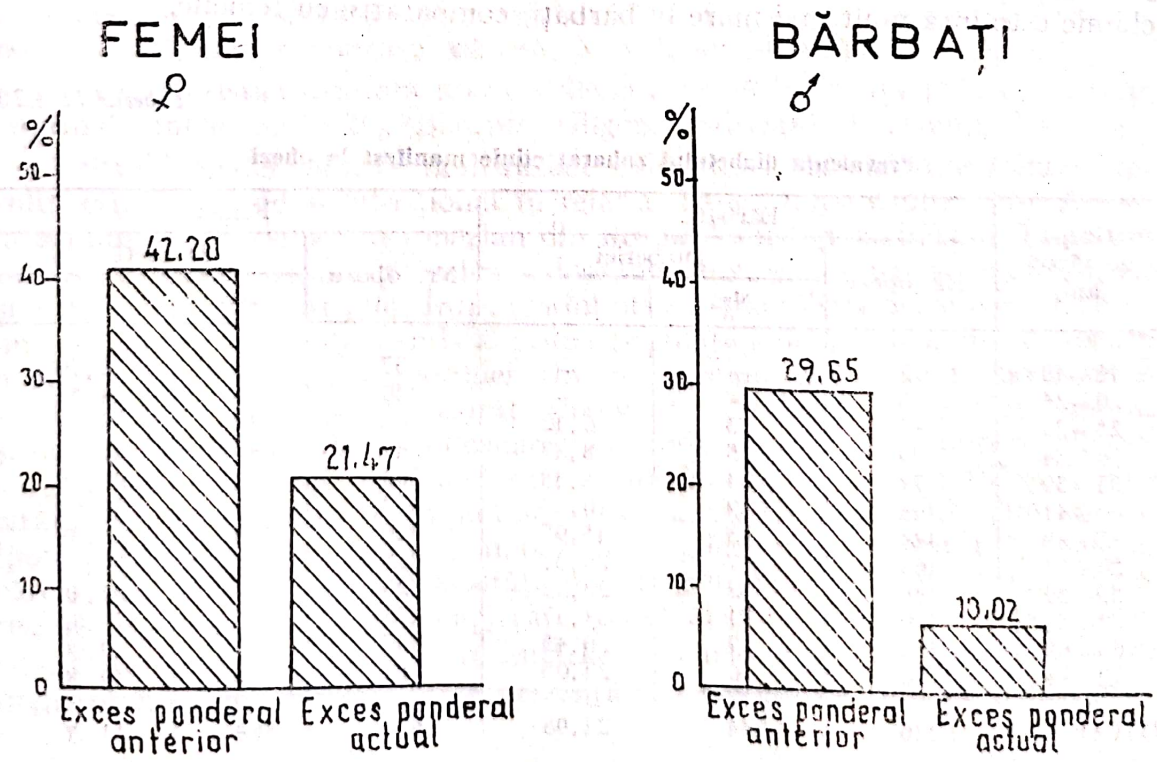


Fig. II.4.5.B. — Variația indicelui ponderal la bolnavii cu diabet zaharat insulinoindependent.

b. PREVALENȚA DIABETULUI ZAHARAT ÎN OBEZITATE

Prevalența diabetului zaharat în obezitate variază de la 7% la 120% (46). În tabelul II.4.19 este redată o sinteză a datelor din literatură. Aceste diferențe deosebit de mari se explică prin lipsa criteriilor unitare de diagnostic atît a diabetului, cît și a obezității.

Tabelul II.4.19

Frecvența diabetului zaharat în obezitate (după Keen și colab., 46)

Autorii	Rata frecvenței
Rimm și colab. (1972)	6,8%
Einhorn (1974)	14,0%
Bray (1976)	24,0%
Chlouverakis (1973)	25,0%
„Metropolitan Life Insurance Co." (1959)	25,0%
Scott și colab. (1975)	28,0%
Vestres (1977)	74,0%
Pfeiffer (1974)	100,0%

În seria noastră, prevalența globală a diabetului zaharat clinic manifest în obezitate a fost de 21,87% (tabelul II.4.20), iar a DZ chimic de 44,19% (tabelul II.4.21). Sexul nu pare să influențeze frecvența DZ clinic manifest. Totuși, anumite diferențe sînt clare: pînă la 35 ani și în perioada 45—49 ani, frecvența DZ la obeze este mai mare comparativ cu bărbații. Prevalența DZ chimic este însă mult mai mare la bărbați, comparativ cu femeile.

Tabelul II.4.20

Prevalența diabetului zaharat clinic manifest la obezi

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați			Femei		
	Nr. obezi	Diabetici		Nr. obeze	Diabetice	
		Nr.	%		Nr.	%
16—19	2	—	—	37	1	2,70
20—24	6	—	—	110	5	4,54
25—29	49	3	6,12	269	24	8,92
30—34	59	5	8,47	247	49	19,84
35—39	74	21	28,38	360	74	20,56
40—44	144	29	20,14	472	99	20,97
45—49	144	23	15,97	420	115	27,38
50—54	160	47	29,37	468	137	29,27
55—59	144	32	22,22	423	95	22,49
60—64	120	41	34,17	436	151	34,63
65—69	132	27	20,45	407	80	19,66
70 →	76	16	21,05	322	34	10,56
TOTAL	1 110	244	21,98	3 971	864	21,76

Diferența apare cu pregnanță începînd cu vîrsta de 35 ani. Există totuși o excepție și anume perioada 45—49 ani, unde la fel ca în cazul DZ clinic manifest, frecvența la femei o depășește (nesemnificativ) pe cea a bărbaților.

Tabelul II.4.21

Prevalența diabetului zaharat chimic la obezi

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați			Femei		
	Nr. obezi	Diabetici		Nr. obeze	Diabetice	
		Nr.	%		Nr.	%
16—19	2	—	—	37	6	16,22
20—24	6	1	16,67	110	27	24,55
25—29	49	11	22,45	269	49	18,22
30—34	59	22	37,29	247	97	39,27
35—39	74	53	71,62	360	169	46,94
40—44	144	92	63,89	472	211	44,70
45—49	144	57	39,58	420	178	42,38
50—54	160	92	57,50	468	235	50,21
55—59	144	85	59,03	423	170	40,19
60—64	120	46	38,33	436	153	35,09
65—69	132	56	42,42	407	133	32,68
70 →	76	41	53,95	322	89	27,63
TOTAL	1 110	556	50,09	3 871	1 517	38,20

O altă statistică a CAD București (21) evidențiază DZ clinic manifest cu o frecvență de 15‰, iar DZ chimic cu o prevalență de 34,73%. Predomină, în această a doua eventualitate, rolul sexului bărbătesc, a gradului excesului ponderal și, într-o oarecare măsură, a vechimii obezității.

Alte statistici din țara noastră demonstrează frecvența DZ în obezitate cuprinsă între 35—48% (Băcanu, Gligore, Sfîrleză, Crețeanu, Lacatis).

Studii epidemiologice multirasiale evidențiază cu claritate rolul factorului etnic, genetic și nutrițional în relația diabet zaharat-obezitate. Astfel, la grupul populațional micronezian din insula Nauru și la indienii Pima din S.U.A., se evidențiază o prevalență deosebit de crescută atît a obezității, cît și a diabetului zaharat (46). Între gradul obezității la diabetici și non-diabetici nu este nici o diferență. Ambele grupe populaționale au ca numitor comun o distribuție bimodală a glicemiei, tip care devine mai evident corelativ cu vîrsta. Toate aceste particularități (frecvența obezității, diabetului zaharat și bimodalitatea distribuției glicemice) contrastează cu alte grupuri populaționale la care distribuția glicemică este unimodală, iar frecvența DZ și a obezității este mai redusă. Interpretînd aceste date, Keen și colab. (46) emit o ipoteză referitoare la relația: „bimodalitatea glicemică — obezitate", conform căreia creșterea prevalenței obezității într-un grup populațional duce la creșterea susceptibilității diabetogene, care poate afecta jumătate din populație. Obezitatea ar fi în acest caz un „marker" nemascat al predispoziției pentru diabetul zaharat. Totuși, simpla prezență a obezității nu este suficientă pen-

tru apariția diabetului. Încă doi factori sînt luați în considerare: cel genetic și cel nutrițional.

Interacțiunile genetice dintre diabetul zaharat și obezitate sînt elocvent redate în tabelul II.4.22, conform datelor lui Keen (51) și Vaird (52), care încearcă să cuantifice frecvența apariției diabetului zaharat la copiii diabeticilor. Se consideră că, dacă diabeticul este obez are în mare măsură o componentă cîștigată (E) și în mai mică măsură un factor genetic (g), deci: Eg. În eventualitatea în care diabeticul este non-obez, rolul celor două componente se inversează, deci: eG. Frecvența cea mai mică de apariție a diabetului la copiii diabeticilor este notată în eventualitatea în care copilul non-obez provine dintr-un părinte diabetic obez. Cea mai crescută frecvență apare în situația în care copilul obez are părintele diabetic non-obez (EG). Sau, cu alte cuvinte, dacă părinții sînt diabetici obezi frecvența apariției diabetului este dublă la copilul obez față de cel non-obez, iar dacă părinții sînt diabetici non-obezi, riscul diabetogen al copilului obez este triplu comparativ cu copiii non-obezi.

Tabelul II.4.22

Frecvența apariției diabetului zaharat la copiii diabeticilor (după Keen și Baird, 52)

Greutatea diabeticilor	Frecvența diabetului zaharat la copiii diabeticilor (%)	
	Obezi (E+)	Non-obezi (E—)
Obezi (Eg)	10,8 (Eg: 2,3)	4,8 (g:1,01)
Non-obezi (eG)	27,3 (EG: 5,7)	7,3 (G: 1,5)

Se conchide că, în prezența obezității, riscul injuriilor pancreatice și deci a apariției diabetului zaharat este mult mai mare comparativ cu non-obezii (1).

Sintetizînd datele epidemiologice obținute la diferite grupe populaționale, Köbberling (48) descrie următoarele posibilități (fig. II.4.6):

— În diabetul zaharat tip Mody („maturity onset diabetes of the young") este prezent un determinism genetic cert, fără nici o asociere cu obezitatea.

— Obezitatea este asociată cu diabetul la indienii Pima, dar nu și la indienii Cocopan.

— Același fenomen este remarcat la copiii de rasă neagră (ereditate diabetogenă + obezitate), spre deosebire de cei de rasă albă (lipsa asociației).

— În diabetul zaharat insulinodependent, este prezentă ereditatea diabetogenă, în timp ce DZ insulinoindependent este asociat cu obezitatea.

Rolul nutriției în relația diabet zaharat — obezitate este neîndoielnic. Totuși, datele statistice epidemiologice nu converg spre această concluzie. Yudkin, în 1964 (cit. de 46) afirmă că una din cauzele creșterii frecvenței diabetului zaharat ar putea fi creșterea corelativă a consumului de zahăr (cap. II.1). Studiind prospectiv 10 059 bărbați, Kahn (cit. de 46) nu găsește nici o legătură între tipul alimentației și diabetul zaharat. Baird, în 1972 (cit. de 46), ajunge la concluzii similare în ce privește consumul de zahăr. Cercetările

lui Keen (46) arată chiar o relație inversă între gradul consumului de zahăr și rata apariției diabetului zaharat și obezității. Fenomenul este surprinzător și neexplicabil chiar pentru autorii înșiși, care, oricum, nu confirmă ipoteza

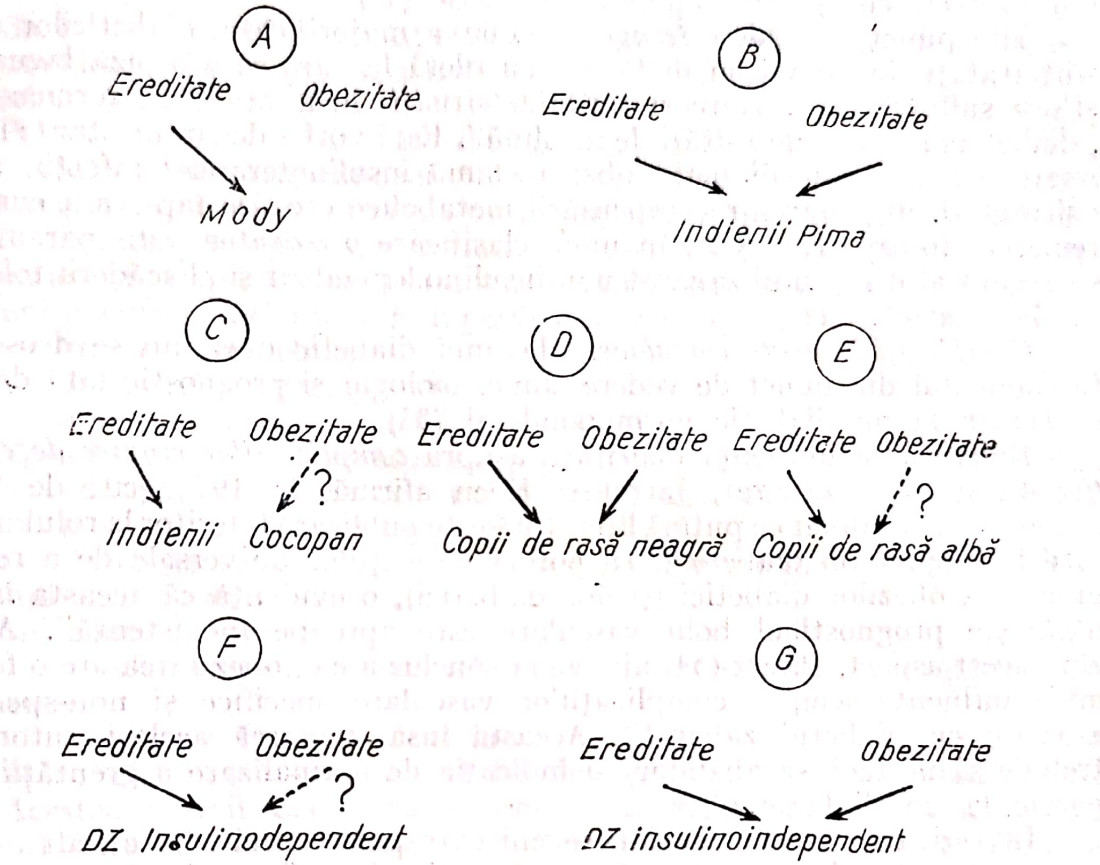


Fig. II.4.6. — Relația „ereditate-obezitate-diabet zaharat" la diferite grupe populaționale (după Köbberling, 48).

„sucrogenică" a diabetului zaharat. Este posibil ca în relația cu diabetul și obezitatea să intervină hipercalorismul global sau consumul exagerat de lipide animale. Nu este exclusă nici carența în fibre alimentare, frecvent remarcată în trecutul obezilor diabetici.

C. PARTICULARITĂȚI CLINICE

Pentru clinicianul practician, este obligatoriu să se stabilească anamnestic care din cele două anomalii metabolice este primară.

În eventualitatea în care la un diabetic normoponderal apare obezitate, este cert că ne găsim în fața unei flagrante greșeli terapeutice, fiind necesară, în continuare, o reevaluare a ingestiei calorice și glucidice. Uneori, este responsabilă de această hiperinsulinizare, care pe lîngă creșterea apetitului produce efectul Sömögy, și intrarea într-un veritabil cerc vicios.

Dacă obezitatea precedă diabetul zaharat, este posibil ca aceasta să fie de tip android, conform datelor publicate de Vague (47), care evidențiază, în circumstanțele depunerilor de țesut adipos în jumătatea superioară a

corpului, anomalii antropometrice și endocrine caracteristice. Obezitatea androidă diabetogenă ar fi de fapt reflectarea clinică a altor factori diabetogeni și aterogeni cum sînt secreția de insulină și cortizol sau volumul adipocitar corelat cu spectrul lipoproteinic seric (47).

Din punct de vedere *terapeutic*, marea majoritate a diabeticilor obezi sînt tratați fie numai cu dietă, fie cu dietă la care se asociază biguanide și/sau sulfonilureice. Rareori întîlnim situații încadrabile în termenul de „diabet zaharat cu necesități de insulină". Este vorba de circumstanțe interimare, în care un diabetic obez reclamă insulinoterapia : infecții, *stress* chirurgical, urgentarea recompensării metabolice etc. De fapt, așa cum s-a remarcat în cap. II 4.8 A, în noua clasificare obezitatea este parametrul segregant al diabetului zaharat non-insulinodependent și al scăderii toleranței la glucoză.

Complicațiile acute comatoase ale unui diabetic obez nu se deosebesc fundamental din punct de vedere clinic, biologic și prognostic față de cele ce survin la un diabetic normoponderal (53).

Referitor la influența obezității asupra *complicațiilor cronice degenerative* din diabetul zaharat, Jarret și Keen afirmă, în 1975 (cit. de 54) : „... este extraordinar ce puțină literatură este publicată referitor la rolul obezității în angiopatia diabetică. În pofida indicațiilor universale de a reduce greutatea obezilor diabetici (și non-diabetici), o evidență că aceasta îmbunătățește prognosticul bolii vasculare este aproape inexistentă". Analizînd acest aspect, Pirart (54) ajunge la concluzia că „obezitatea are o foarte mică influență asupra complicațiilor vasculare specifice și non-specifice asociate cu diabetul zaharat". Aceasta însă - remarcă același autor - nu trebuie să ne facă să abandonăm indicația de normalizare a greutății corporale la un diabetic obez.

Investigarea factorilor diabetogeni extrapancreatici este un alt aspect practic deosebit de important la un diabetic obez. Bastenie (55) consideră utilă evaluarea funcțiilor corticosuprarenale, hipofizare, tiroidiene și gonadice. Uneori, anomaliile endocrine au corespondență clinică.

II.4.9. OBEZITATEA ȘI HIPERLIPOPROTEINEMIILE

Interrelațiile dintre obezitate și HLP sînt multiple, iar datele din literatură sînt numeroase și variate, datorită metodelor diferite de etichetare atît a obezității, cît și a anomaliilor hipoproteinice. În intervalul scurs de la apariția volumului I al „Lipidologiei clinice", au apărut noi concepte lipidologice vizînd metodologia de diagnostic și nosologia HLP. La modul general, se poate afirma că, sub raport toxonomic, a rămas valabilă sistematizarea propusă de Fredrickson și colab., îmbunătățită de Comitetul de experți O.M.S. în 1970. S-au adăugat însă noi încercări de clasificare, dintre care unele cu valoare practică deosebită. Totodată s-au înregistrat progrese considerabile în investigarea HDL, stabilindu-se și rolul lor deosebit în patologia metabolică. Se adaugă la acestea cercetări epidemiologice de mare anvergură, care împreună cu primele au permis elaborarea unei conduite practice clare în fața unui bolnav hiperlipoproteinemic.

Scanned with OKEN Scanner

A. ACTUALITĂȚI ÎN NOSOLOGIA ȘI DIAGNOSTICUL HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

Bazați pe propria experiență, cît și pe datele din literatură, am elaborat o schemă logică de diagnostic a HLP, care în parte operează cu metoda algoritmurilor (fig.II.4.7).

Prima etapă se referă la examenul clinic al bolnavului, în această etapă evidențierea xantomatozei tendinoase este patognomonică. Precizăm caracterul relativ și adesea înșelător al xantelasmelor și al inelului cornean.

A doua etapă cuprinde explorările lipidologice primare; dozarea colesterolemiei și trigliceridemiei într-un laborator standardizat. Explorările primare permit diagnosticul de hiperlipidemie (etapa a III-a) adică:

— hipercolesterolemie,
— hipertrigliceridemie,
— hiperlipidemie mixtă.

Translația acestora în hiperlipoproteinemie (etapa a IV-a) se face cu ajutorul datelor furnizate de: lipidogramă, aspectul plasmei în condiții standard și cuantificarea LDL, HDL, VLDL.

Se stabilește astfel diagnosticul de hiperlipoproteinemie (etapa a V-a) cu unul din tipurile cunoscute (I-VI).

În continuare:

— Se efectuează teste dietetice pentru precizarea eventualelor dependențe.
— Se exclud formele secundare.
— Se efectuează *screening*-ul familial și alte explorări suplimentare.

Acestea permit diagnosticul etiologic al hiperlipoproteinemiei (etapa a VI-a), care în mod obligatoriu va fi completat cu diagnosticul complicațiilor, în special cele cardiovasculare (etapa a VII-a).

Asamblarea datelor fundamentează apoi decizia terapeutică și dispensarizarea (etapa a VIII-a).

În ultimii ani, mai mulți autori au propus clasificări ale HLP, dintre care citățm pe Motulsky (58) (tabelul II.4.23), Havel (59) (tabelul II.4.24), Fredrickson (60). În 1977, am îmbunătățit și noi clasificarea noastră prin introducerea hiper-alfa-lipoproteinemiei ca tipul VI (tabelul II.4.25) (62). Cea mai recentă clasificare aparține lui Brown și Goldstein (tabelul II.4.26) (61). În concepția acestor din urmă autori, elementul discriminativ esențial este constituit de tipul leziunii genetice, ceea ce segregă hiperlipoproteinemiile primare în:

— monogenice: afectarea unei singure gene, moștenirea transmițîndu-se prin mecanisme simple dominante și recesive și
— poligenice: cu un tip de moștenire complex, în care multiple variante de gene interacționează cu factorii de mediu pentru a produce variate tipuri de HLP la membrii familiei.

În cadrul grupului de HLP monogenice, se disting următoarele forme:

— deficitul familial de lipoprotein-lipază (HLP tip I)
— hipercolesterolemia familială tip II a
— dis-beta-lipoproteinemia familială (tip III)

Scanned with OKEN Scanner

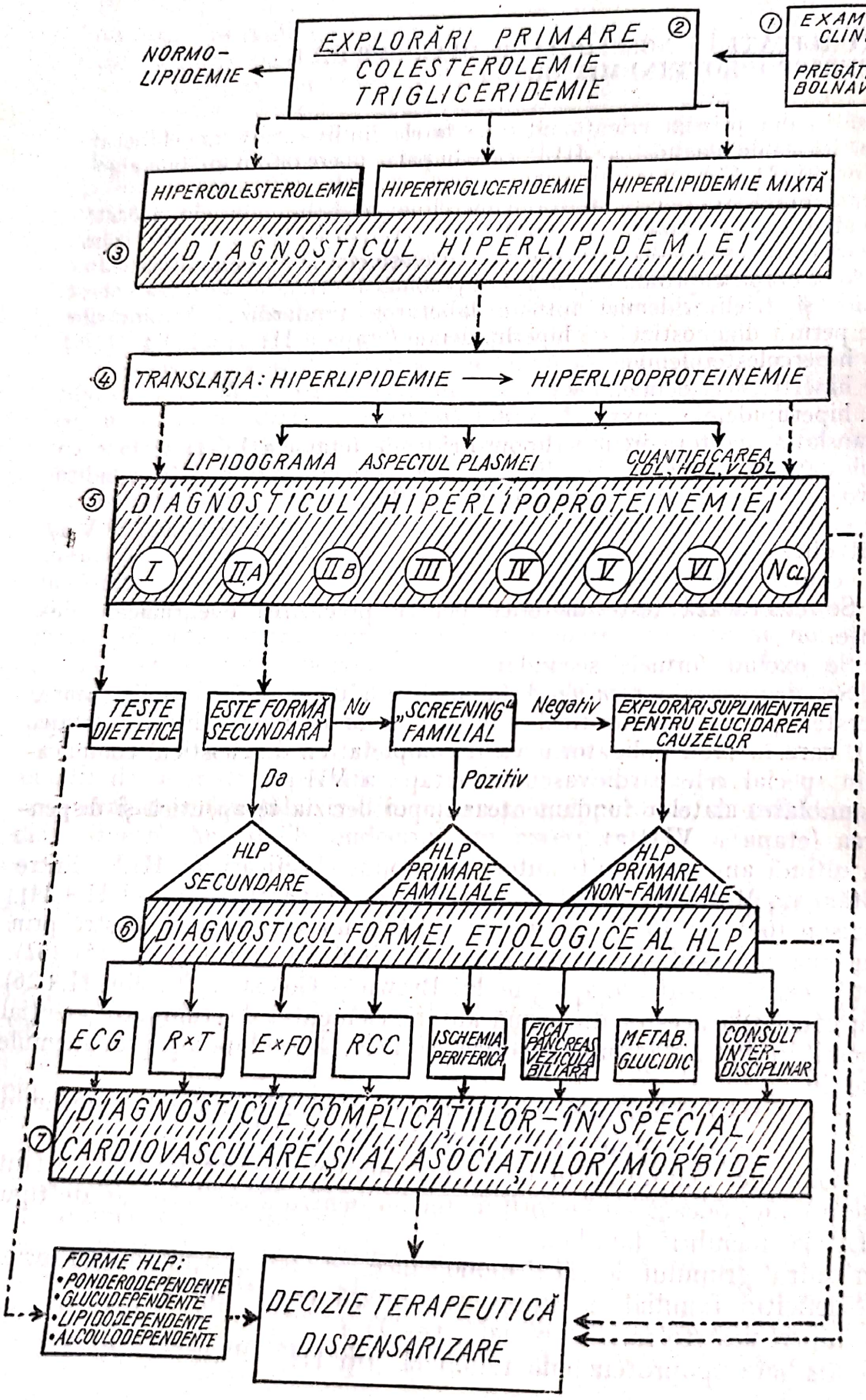


Fig. II.4.7. — Etapele necesare diagnosticului și clasificării hiperlipidemiilor-hiperlipoproteinemiilor (după Mincu și Hâncu, 75).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.4.23

Clasificarea genetică a hiperlipidemiilor primare

Forma de hiperlipidemie	Corespondentă în tipurile de HLP	Modul de transmitere
1. Hipercolesterolemia familială	II II-b (mai rar)	Autosomal dominant
2. Hipercolesterolemia poligenică	II-a sau II-b	Poligenic
3. Hipertrigliceridemia familială	IV sau V	Autosomal dominant
4. Hiperlipidemia familială combinată (Hiperlipidemia cu tipuri lipoproteinice multiple)	II-a; II-b; IV (rar V)	Autosomal dominant
5. Boala Beta largă	III	Autosomal dominant
6. Deficitul familial de LPL	I	Autosomal recesiv

Tabelul II.4.24

Clasificarea lui Havel

Tipul hiperlipidemiei	Forme
Hiperlipidemia exogenă	Deficitul familial de LPL Neclasificabile
Hiperlipidemia endogenă și mixtă	Hipertrigliceridemia familială Hiperlipidemia cu tipuri lipoproteinice multiple Neclasificabile
Hipercolesterolemie	Deficitul familial de receptori LDL Hiperlipidemia cu tipuri lipoproteinice multiple Hipercolesterolemia poligenică Hipercolesterolemia exogenă Neclasificabile
Hiperlipidemia combinată	Hiperlipidemia cu tipuri lipoproteinice multiple Dis-beta-lipoproteinemia familială Neclasificabile

— hipertrigliceridemia familială (tip IV, rar V)
— hiperlipoproteinemia familială cu tipuri multiple (tip II a, II b, IV, rar V)
— hiper-alfa-lipoproteinemia (tip VI).

Hiperlipoproteinemiile primare poligenice cuprind:
— hipercolesterolemia poligenică (tip II a, II b)
— hipertrigliceridemia poligenică sau sporadică (tip IV, rar V)
— hiper-alfa-lipoproteinemia (tip VI).

În diagnosticul acestor forme, utilizăm schema logică prezentată. Totuși, pentru etichetarea etiologică (etapa a VI-a) sînt necesare unele precizări care rezultă din următoarele fapte:

— același tip lipoproteinic poate defini mai multe entități;

Tabelul II.4.25

Clasificarea hiperlipoproteinemiilor

Forme etiologice	Tipuri hiperlipoproteinice							
	I	II a	II b	III	IV	V	VI	N
Primare								
Familiale	F. rară	Frecventă	Frecventă	Rară	Frecventă	Rară	F. rară	?
Non-familiale								
Diabet zaharat	F. rară	Frecventă	Frecventă	Rară	Frecventă	Rară	?	?
Obezitate								
Patoalimentaţie excedentară	Excepţională	Frecventă	Frecventă	Rară	Rară	Frecventă	?	?
Pancreatită	Rară	Rară	Rară	Rară	Rară	Frecventă	?	
Gută-Hiperuricemie	Excepţională	Frecventă	Frecventă	Rară	Frecventă	Rară	?	?
Alcoolice								
De *stress*								
Iatrogene								
Secundare								
Endocrinopatii		Frecventă	Frecventă	Rară	Frecventă	Rară	?	?
Nefropatii	Excepţională	Frecventă	Frecventă	Rară	Frecventă	Rară	?	?
Boli hepatobiliare		Frecventă	Frecventă	Rară	Rară	Rară	?	Frecventă
Boli imunologice	Rară	Rară	Rară	Rară	Rară	Rară	?	?
Alte boli	—	Rară	Rară	—	Rară	—	?	?

Scanned with OKEN Scanner

— o anume entitate nosologică se poate manifesta prin mai multe tipuri lipoproteinice;

— tipurile lipoproteinice se pot schimba de-a lungul lunilor sau anilor.

Tabelul II.4.26

Clasificarea hiperlipoproteinemiilor primare

HLP MONOGENICE

- Deficit familial de lipoproteinlipază (tip I)
- Hipercolesterolemie familială (tip II a) — forme: — Rb^0; — Rb^- i^0; — Rb^+,
- Dis-beta-lipoproteinemia familială (tip III)
- Hipertrigliceridemia familială (tip IV, rar V)
- Hiperlipidemia familială cu tipuri LP multiple (tip II a, II b, IV, V)
- Hiperalfalipoproteinemia (tip IV)

HLP POLIGENICE

- Hipercolesterolemia poligenică (tip II a, II b)
- Hipertrigliceridemia poligenică (sporadică) (tip IV)
- Hiperalfalipoproteinemia (tip VI)

Aceste particularități sînt variabile în cazul tipurilor lipoproteinice II a, II b, IV care pot defini: hipercolesterolemia familială poligenică, hipertrigliceridemia familială poligenică sau hiperlipidemia familială cu tipuri lipoproteinice multiple (fig.II.4.8).

Se naște atunci întrebarea firească: de ce posibilități de investigație dispunem azi pentru a reuși segregarea acestor forme? De la început trebuie

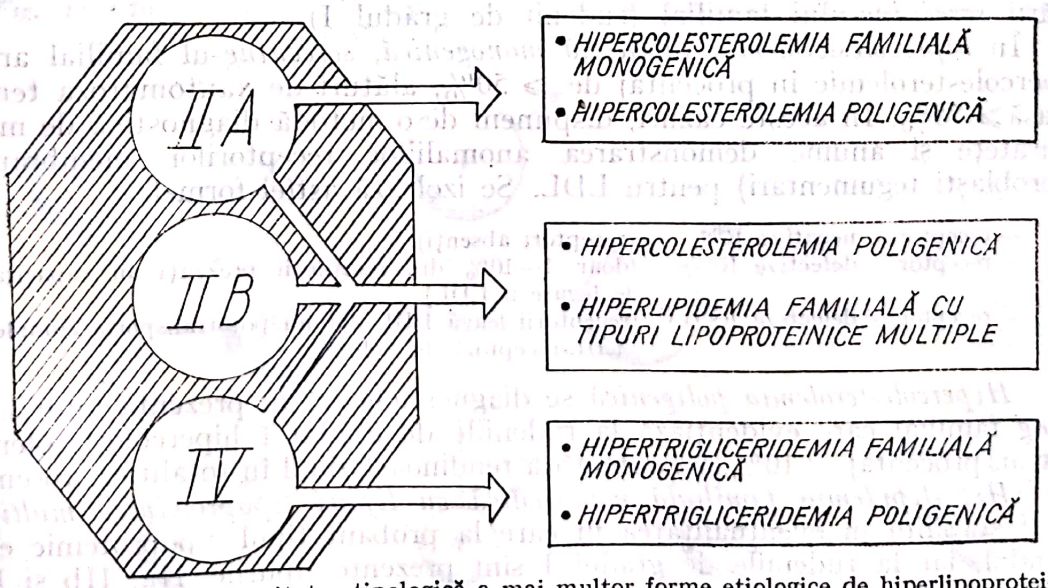


Fig. II.4.8. — Comunitatea tipologică a mai multor forme etiologice de hiperlipoproteinemii (după Duțu și Hâncu, 63).

să precizăm că la un anume bolnav nu există nici o metodă prin care să se diagnosticheze o anume entitate etiologică decît *screening*-ul familial. Excepție fac formele de hipercolesterolemie familială monogenice, unde se constată anomaliile receptorilor specifici pentru LDL. Iată deci cum o metodă clasică de investigație este reactualizată; mai mult, semnificația sa capătă valențe clare, negalate de alte metode.

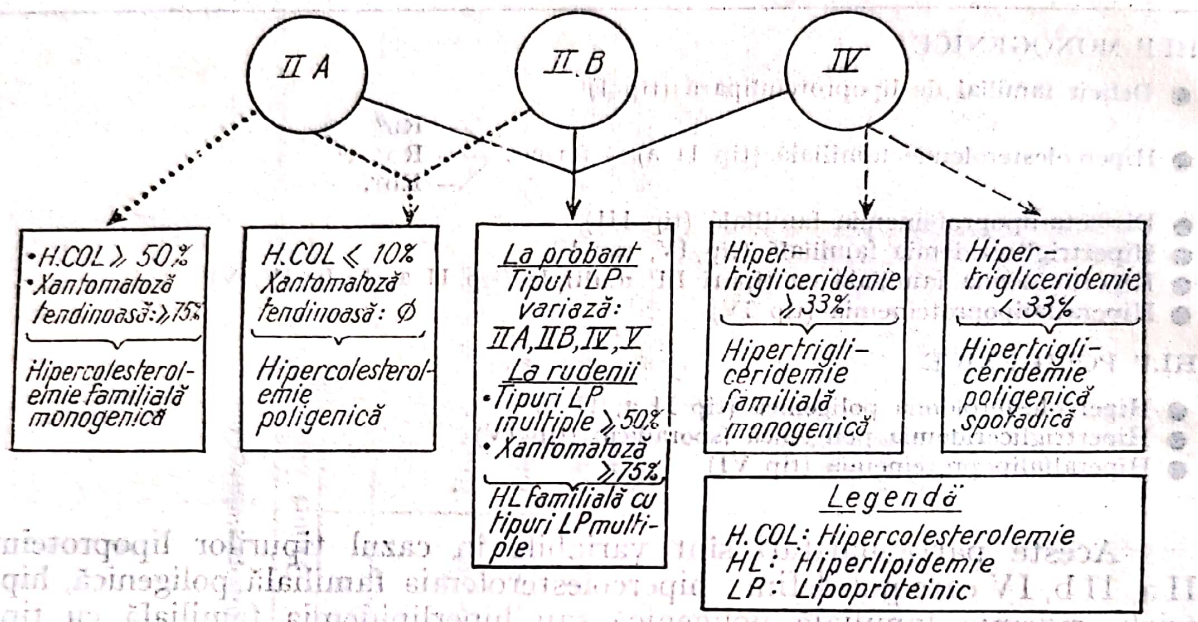


Fig. II. 4.9. — Diagnosticul formelor de hiperlipoproteinemie primară (după Duțu și Hâncu, 63).

În figura II.4.9. redăm principalele criterii cu care operăm în diagnosticul formelor etiologice de hiperlipoproteinemii primare, rezultat al efectuării *screening*-ului familial (rudenii de gradul I).

În *hipercolesterolemia familială monogenică*, *screening*-ul familial arată hipercolesterolemie în procentaj de ⩾ 50%, alături de xantomatoza tendinoasă ⩾ 75%. În aceste cazuri, dispunem de o metodă diagnostică de mare acuratețe și anume demonstrarea anomaliilor receptorilor membranoși (fibroblaști tegumentari) pentru LDL. Se izolează astfel formele:

— receptor — negative R^{bo} (receptori absenți)
— receptor — defective R^{b-} (doar 1—10% din receptorii prezenți au capacitatea de legare a LDL)
— receptor — defective R^{b+, i^0} (receptorii leagă LDL dar nu pot transporta complexul „LDL-receptor" în celulă).

Hipercolesterolemia poligenică se diagnostichează în prezența unui *screening* familial care evidențiază la rudeniile de gradul I hipercolesterolemia într-un procentaj < 10%, xantomatoza tendinoasă fiind în totalitate absentă.

Hiperlipidemia familială monogenică cu tipuri lipoproteinice multiple va fi stabilită în eventualitatea în care la probant tipul lipoproteinic este variabil, iar la rudeniile de gradul I sînt prezente tipurile IIa, IIb și IV, precum și hiperlipoproteinemie cu o frecvență ⩾ 50%, iar xantomatoză în ⩾ 75% din cazuri.

Hipertrigliceridemia familială (monogenică) are ca suport diagnostic la rudeniile de gradul I o hipertrigliceridemie ce apare cu o frecvență de ⩾ 33%.

Hipertrigliceridemia poligenică (sporadică) se diferențiază de cea monogenică prin faptul că anomalia biochimică este prezentă la rudeniile de gradul I cu o frecvență < 33%.

Din bolnavii hiperlipoproteinemici dispensarizați de noi, exemplificăm:
— hiperlipidemie familială cu tipuri lipoproteinice multiple (fig. II.4.10);
— hipercolesterolemie poligenică (fig. II.4.11);
— hipertrigliceridemie monogenică (fig. II.4.12);
— hipertrigliceridemie poligenică (fig. II.4.13).

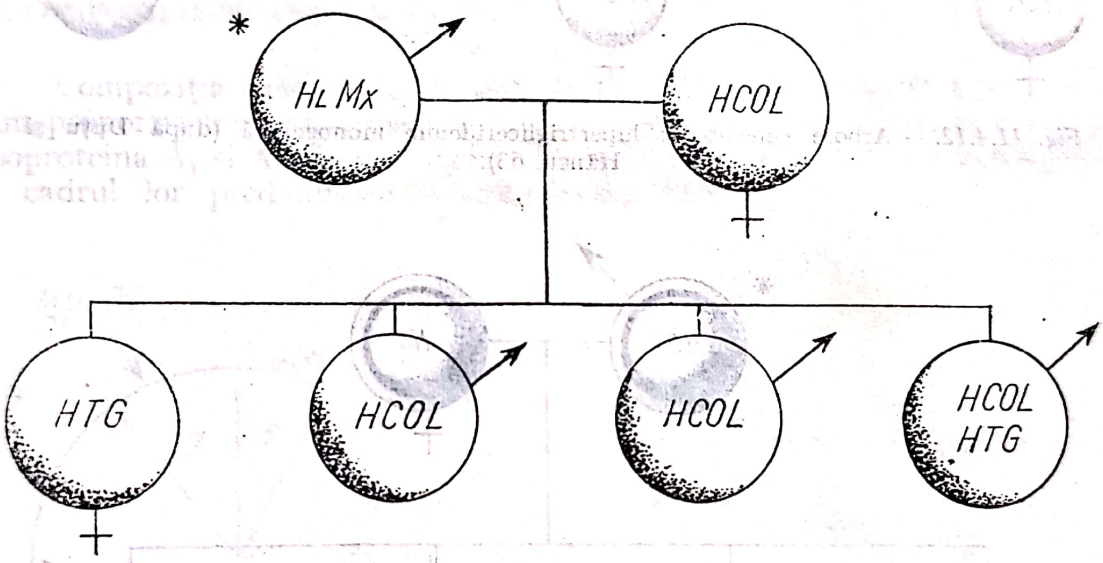


Fig. II. 4.10. — Arbore genealogic: hiperlipidemie familială cu tipuri lipoproteinice multiple (după Duțu și Hâncu, 63).

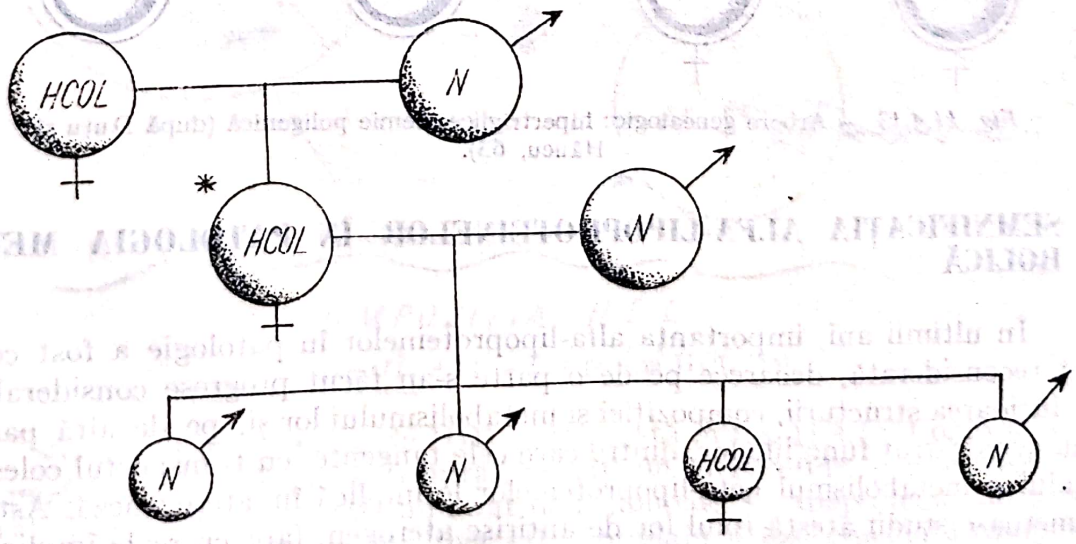


Fig. II. 4.11—Arbore genealogic: hipercolesterolemie poligenică (după Duțu și Hâncu, 63).

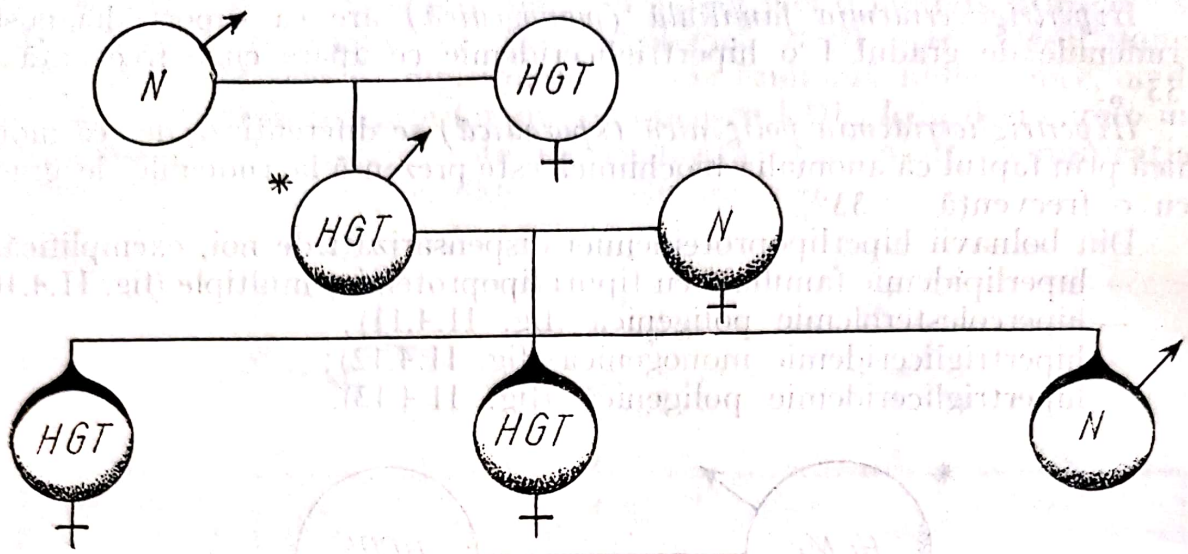


Fig. II.4.12. — Arbore genealogic: hipertrigliceridemie monogenică (după Duțu și Hâncu, 63).

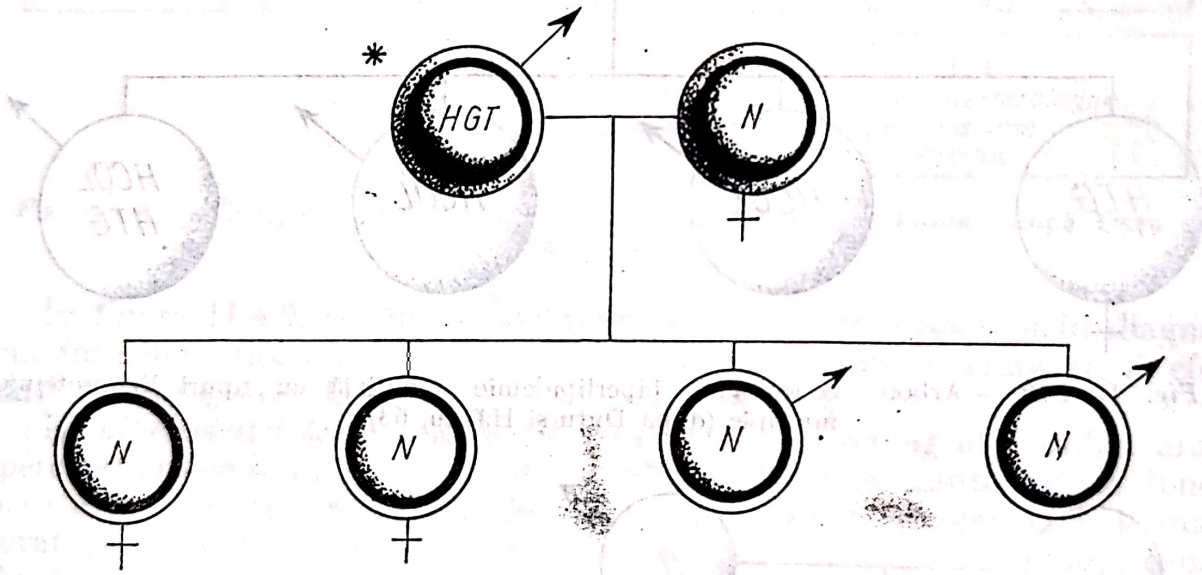


Fig. II.4.13. — Arbore genealogic: hipertrigliceridemie poligenică (după Duțu și Hâncu, 63).

B. SEMNIFICAȚIA ALFA-LIPOPROTEINELOR ÎN PATOLOGIA METABOLICĂ

În ultimii ani, importanța alfa-lipoproteinelor în patologie a fost complet reconsiderată, deoarece pe de o parte s-au făcut progrese considerabile în elucidarea structurii, compoziției și metabolismului lor și, pe de altă parte, s-au demonstrat funcțiile lor, dintre care cele tangente cu transportul colesterolului și metabolismul beta-lipoproteinelor le implică în aterogeneză. Astfel, numeroase studii atestă rolul lor de antirisc aterogen, fapt cu reale implicații în patologie.

a. STRUCTURA, COMPOZIȚIA, METABOLISMUL ȘI FUNCȚIILE ALFA-LIPOPROTEINELOR

a.1. NOMENCLATURĂ ȘI CLASIFICARE

Alfa-lipoproteinele sînt un grup de lipoproteine cu densitatea cuprinsă între 1,063—1,210 g/ml. Comparativ cu celelalte lipoproteine (chilomicronii, beta- și pre-beta-lipoproteinele), se consideră că ele au densitate înaltă, fiind numite „high density lipoproteins" (HDL). HDL includ o subclasă minoră, HDL_1, cu densitatea 1,063 g/ml și două subclase majore: HDL_2 cu densitatea 1,063—1,125 g/ml și HDL_3 cu densitatea 1,125—1,210 g/ml (1).

Denumirea de alfa-lipoproteine a fost realuată în funcție de tipul migrării acestor fracții lipoproteinice în cîmpul electric (68).

a.2. COMPOZIȚIE ȘI STRUCTURĂ

Compoziția unei molecule tip de HDL este redată în fig. II.4.14. Remarcăm proporția impresionantă (50%) de apoproteine, dintre care se detașează apoproteina A_1 și A_2. Dintre lipide, o concentrație crescută o au fosfolipidele, în cadrul lor predominînd fosfatidilcolina (68).

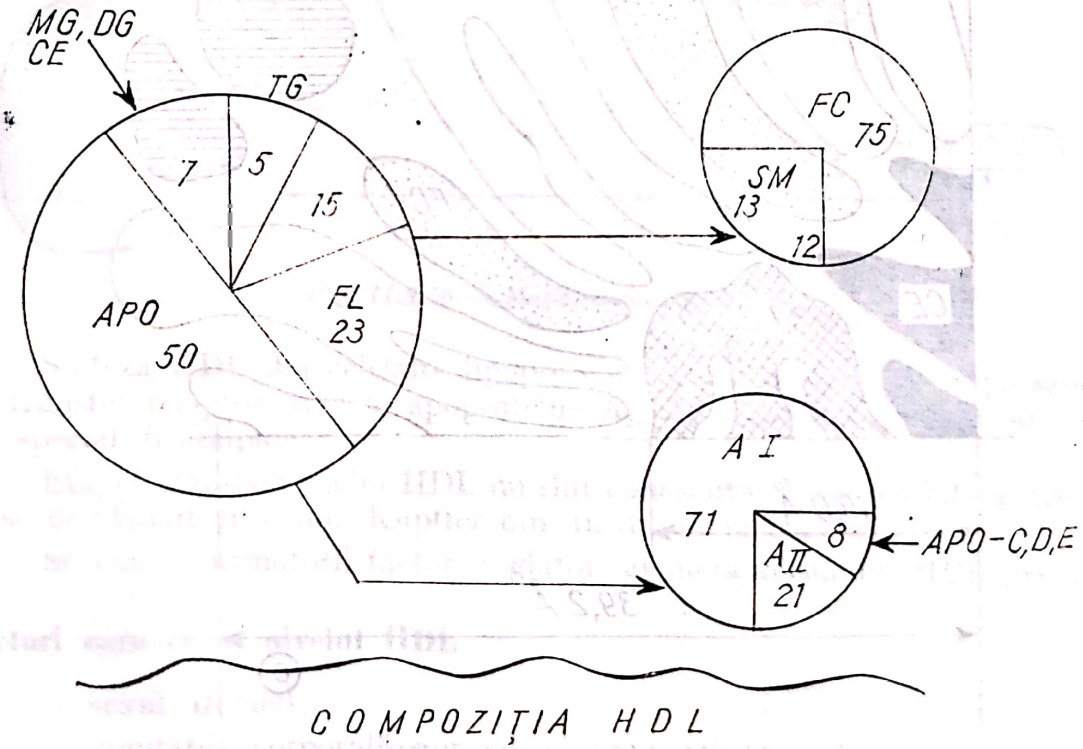


Fig. II. 4.14. — Compoziția HDL (68).

Structura moleculelor de HDL este redată în fig. II.4.15. Conform acestui model, există un „miez" central format din trigliceride și colesterol esterificat. El este înconjurat de un strat de fosfolipide și apoproteine, între care se întrepătrunde colesterolul liber (1). Totodată a fost elucidată compoziți

apoproteinelor A_1 (245 aminoacizi), A_2 (77 aminoacizi), C_1 (57 aminoacizi), C_2 (78 aminoacizi) și C_3 (83 aminoacizi) (68).

Forma moleculelor de HDL este alungită, cu o mărime de 90—120Å și greutatea moleculară de $3{,}86.10^5$—$1{,}86.10^5$ (1).

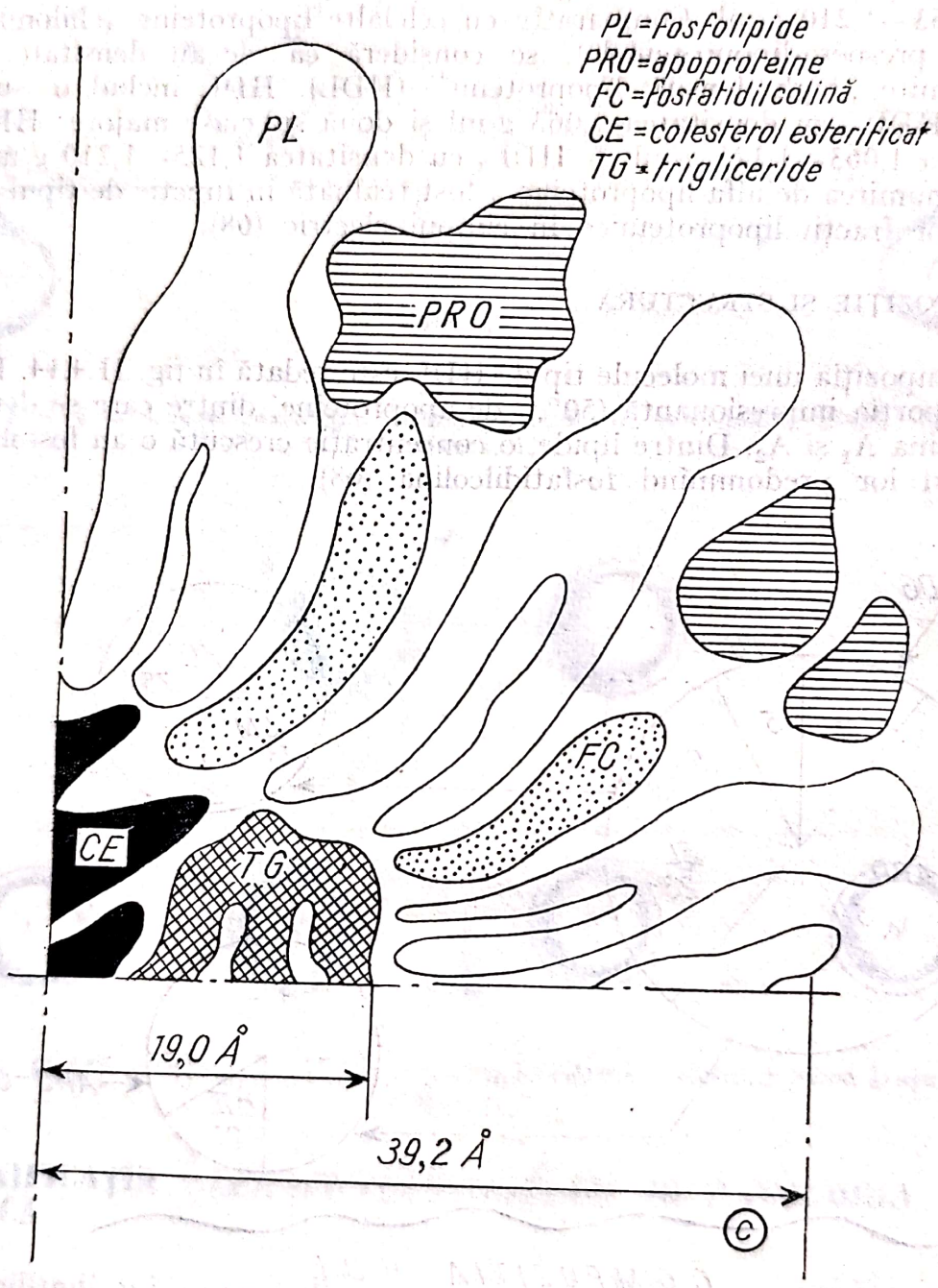


Fig. II. 4.15. — Structura HDL.

a.3. METABOLISMUL ȘI FUNCȚIILE HDL

Conform unei recente sistematizări (69), sursele de lipide și apoproteine din HDL sînt următoarele (fig. II.4.16):

— formarea HDL în intestin și ficat;

— formarea HDL din chilomicroni în timpul metabolizării acestora, fie direct, fie indirect „via" pre-beta-lipoproteine și beta-lipoproteine;
— formarea HDL din pre-beta-lipoproteinele sintetizate în ficat, fie direct, fie prin indirect „via" pre-beta-lipoproteine și lipoproteine intermediare.

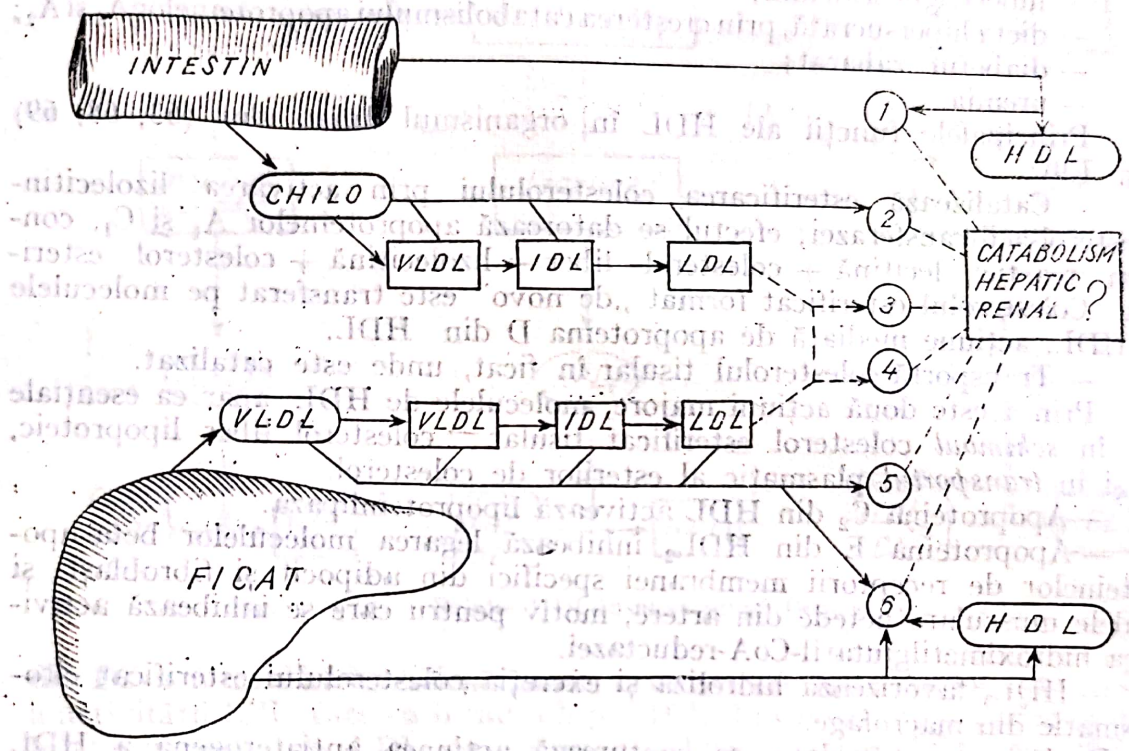


Fig. II.4.16. — Metabolismul HDL (69).

Sinteza HDL din celelalte lipoproteine (direct sau indirect) presupune un transfer reciproc atît de apoproteine A_1, A_2, C_1, C_2, C_3, cît și de lipide (în special fosfolipide).

Etapele catabolismului HDL nu sînt cunoscute. Este posibil ca acestea să se desfășoare în celule Kupffer din ficat sau în rinichi (2).

Se cunosc următorii factori reglatori ai metabolismului HDL (68, 69):

Factori care cresc nivelul HDL

— sexul (femei);
— greutatea corporală normală (comparativ cu obezitatea);
— administrarea estrogenilor, prin creșterea sintezei apoproteinelor A_1 și A_2;
— administrarea acidului nicotinic, prin scăderea catabolismului apoproteinelor A_1 și A_2;
— consumul moderat (< 50 g/zi) de alcool;
— administrarea heparinei.

Factori care scad nivelul HDL

— sexul (bărbați);
— obezitatea;
— administrarea androgenilor;
— hipertrigliceridemia;
— dieta hipersucrată, prin creșterea catabolismului apoproteinelor A_1 și A_2;
— diabetul zaharat;
— uremia.

Principalele funcții ale HDL în organismul uman sînt (63, 68, 69) (fig. I.9):

— Catalizează esterificarea colesterolului prin activarea lizolecitin-colesterol-aciltransferazei; efectul se datorează apoproteinelor A_1 și C_1, conform reacției lecitină + colesterol liber → lizolecitină + colesterol esterificat. Colesterolul esterificat format „de novo" este transferat pe moleculele de HDL, acțiune mediată de apoproteina D din HDL.

— Transportă colesterolul tisular în ficat, unde este catalizat.

Prin aceste două acțiuni majore, moleculele de HDL apar ca esențiale atît în *schimbul* colesterol esterificat tisular ⇄ colesterol liber lipoproteic, cît și în *transportul* plasmatic al esterilor de colesterol.

— Apoproteina C_2 din HDL activează lipoproteinlipaza.

— Apoproteina E din HDL_2 inhibează legarea moleculelor beta-lipoproteinelor de receptorii membranei specifici din adipocit și fibroblești și celulele musculare netede din artere, motiv pentru care se inhibează activitatea hidroximetilglutaril-CoA-reductazei.

— HDL_3 favorizează hidroliza și excreția colesterolului esterificat citoplasmatic din macrofage.

Pe baza acestor date, se conturează acțiunea antiaterogenă a HDL (fig. II.4.17) și variația concentrației serice a HDL în funcție de insulinemie

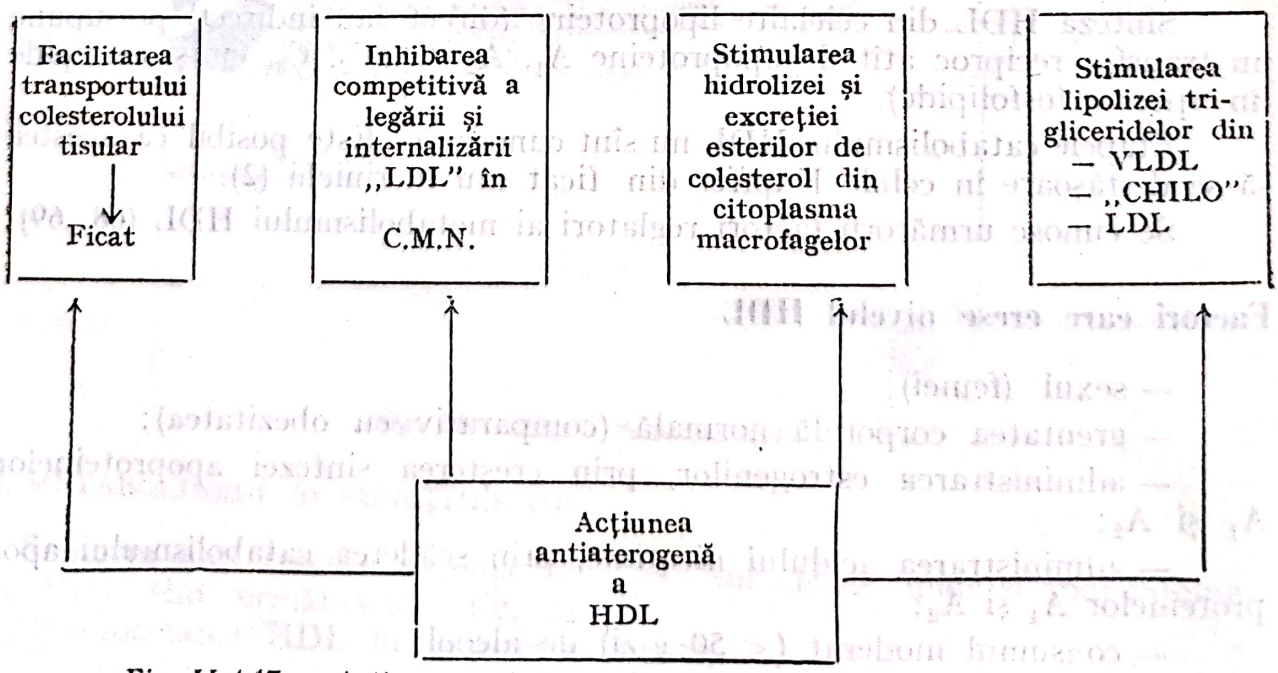


Fig. II.4.17. — Acțiunea antiaterogenă a HDL (după Duțu și Hâncu, 63).

și de activitatea lipoproteinlipazică (73) (fig. II.4.18). Dacă insulinemia este normală, activitatea LPL este tot normală, iar nivelul HDL nu se abate. Deficitul insulinic din DZ insulinodependent induce scăderea activității LPL, deci și a HDL. Creșterea rezistenței insulinice cu hiperinsulinismul caracteristic

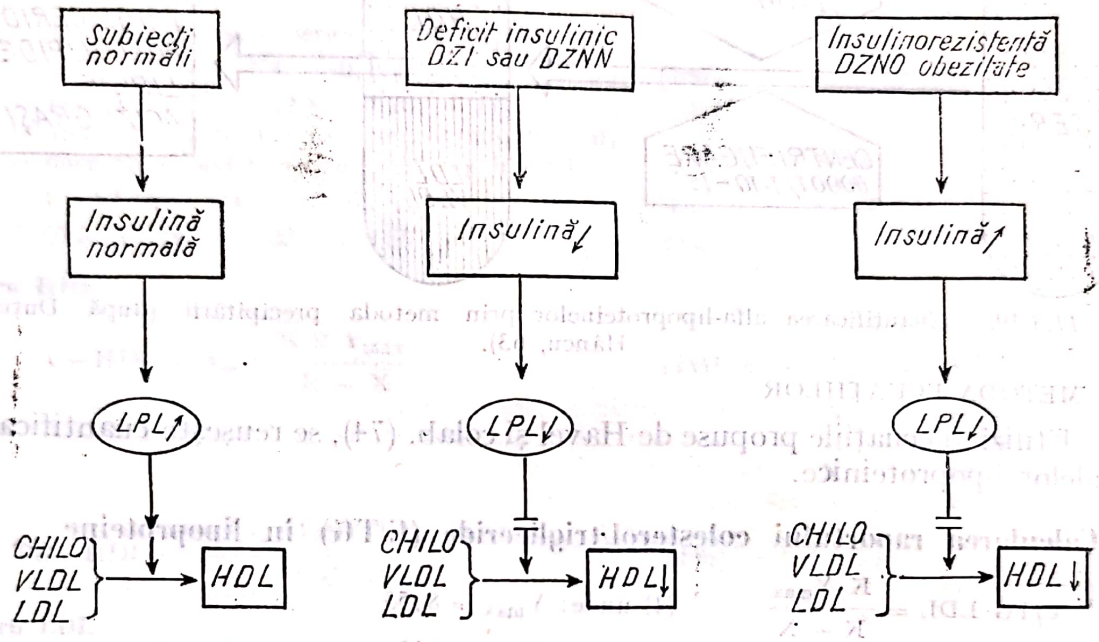


Fig. II.4.18. — Relația HDL-insulină (după Duțu și Hâncu, 63).

din DZ non-insulinodependent (unele forme) și obezitate produc tot o scădere a activității LPL, care va fi cauza hipo HDL. În continuare, asistăm la dezinhibiția receptorilor LDL din adipocit → hipercaptarea LDL, cu creșterea depunerilor lipidice intraadipocitare, care accentuează obezitatea.

b. CUANTIFICAREA ALFA-LIPOPROTEINELOR

Pentru practica clinică, se impun două metode de cuantificare a HDL: precipitarea și utilizarea ecuațiilor.

b.1. METODA PRECIPITĂRII

Preluînd descrierea inițială a lui Burstein (cit. de 76), HDL se cuantifică după cum se arată mai jos (fig. II.4.19):

— serul este pus în contact cu Cl_2Mg, apoi cu fosfowolframat de sodiu 4% și Na OH;

— se centrifughează 10 — 15 minute la 6 000 r/l';

— precipitatul din infranatant conține LDL și VLDL iar supranatantul doar HDL;

— în supranatant, se dozează colesterolul total, care exprimă în mg/100 ml conținutul de HDL din ser;

— noi am dozat și trigliceridele, fosfolipidele, lipidele totale (64).

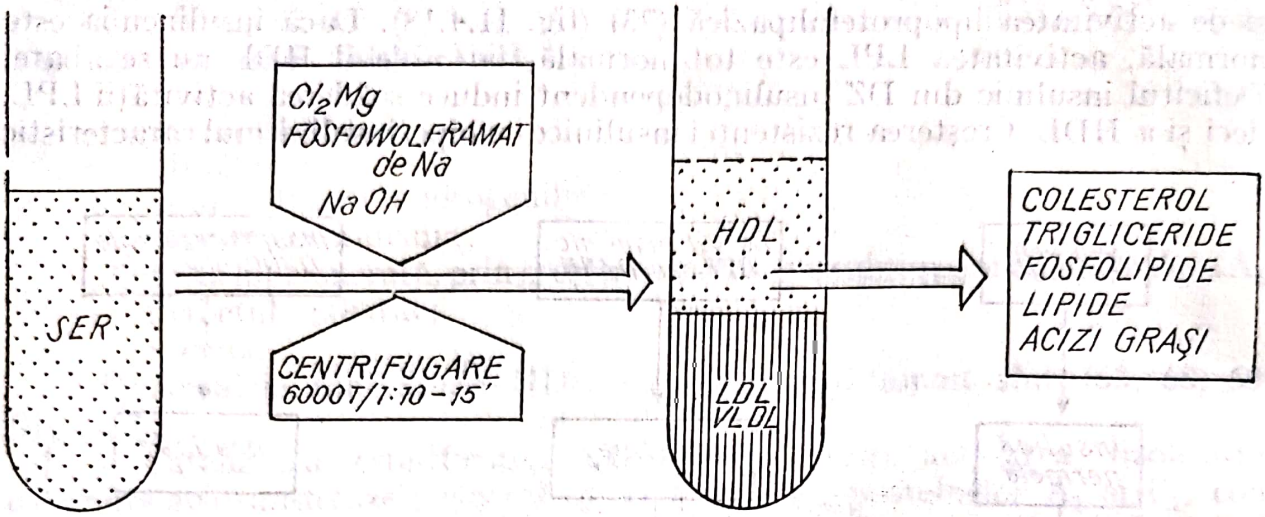


Fig. II.4.19. — Cuantificarea alfa-lipoproteinelor prin metoda precipitării (după Duțu și Hâncu, 63).

b.2. METODA ECUAȚIILOR

Utilizînd ecuațiile propuse de Havel și colab. (74), se reușește cuantificarea lipidelor lipoproteinice.

— Calcularea raportului colesterol/trigliceride (C/TG) în lipoproteine

$$C/TG\ LDL = \frac{K \cdot Y_{max}}{K + X} \quad (1)$$

unde: $Y_{max} = 8,55$
$K = 255$
X = trigliceride serice (mg/100 ml)

$$C/TG\ HDL = Y_0 + \frac{a}{x} \quad (2)$$

unde: $Y_0 = 1,25$
$a = 293$
x = trigliceride serice (mg/100 ml)

$$C/TG\ VLDL = \frac{C - VLDL}{TG - VLDL} \quad (3)$$

unde: C—VLDL și TG — VLDL se vor lua din formulele 10 a, 10 b, 11 a și 11 b.

— Calcularea procentajului de colesterol esterificat (%CE), colesterol total (%CT) și trigliceride (%TG) în lipoproteine

$$\%\ CE\ LDL = \frac{47,4\ (C/TG - LDL) - 8,5}{1,67\ (C/TG - LDL) + 1} \quad (4)$$

$$\%CT\ LDL = \%CE + 8,5 \quad (5)$$

$$\%TG\ LDL = \frac{\%CT - LDL}{C/TG - LDL} \quad (6)$$

$$\%CE\ HDL = \frac{23,1(C/TG - HDL) - 2,3}{1,67\ (C/TG - HDL) + 1} \quad (7)$$

$$\%CT - HDL = \%CE + 2,3 \quad (8)$$

$$\%TG - HDL = \frac{\%CT - HDL}{C/TG - HDL} \quad (9)$$

— Calcularea conținutului în colesterol (C) și triglicerldelor (TG) din lipoproteine (mg 100 ml)

Bărbați

Pentru VLDL

— dacă trigliceridele serice < 100 mg/100 ml

$C-VLDL = -1,40 + 0,163 + TG$ (10a)

$TG-VLDL = -12,8 + 0,707 + TG$ (11a)

unde TG = trigliceride serice (mg/100 ml);

— dacă trigliceridele serice> 100 mg/100 ml

$C-VLDL = 14,8 + 0,262 + TG$ (12a)

$TG-VLDL = -32,2 + 0,881 + TG$ (13a)

Pentru HDL

$$C-HDL = Y_0 + \frac{K \times Y_{max}}{K + X} \quad (14a)$$

unde: $Y_0 = 23,7$; $Y_{max} = 58,6$; $K = 112,0$; X = TG serice (mg/100 ml)

$$TG-HDL = \frac{\%TG-HDL \times C-HDL}{\%C-HDL} \quad (15a)$$

Pentru LDL

$$C-LDL = C-(C-VLDL + C-HDL) \quad (16a)$$

unde: C = colesterolemia (mg/100 ml)

$$TG-LDL = \frac{\%TG-LDL \times C-LDL}{\%C-LDL} \quad (17a)$$

Femei

Pentru VLDL

— dacă trigliceridele serice < 100 mg/100 ml

$C-VLDL = -5,8 + 0,178 \times TG$ (10b) unde: TG = trigliceride serice (mg/100 ml)

$TG-VLDL = -13,9 + 0,592 \times TG$ (11b)

— dacă trigliceridele serice > 100 mg/100 ml

$C-VLDL = -11,9 + 0,237 \times TG$ (12b) unde: TG = trigliceride serice (mg/100 ml)

$TG-VLDL = -34,7 + 0,784 \times TG$

Pentru HDL

$$C-HDL = Y_0 + \frac{K \times Y_{max}}{K \times X} \quad (14b)$$

unde: $Y_0 = 46,2$; $Y_{max} = 48,9$; $K = 82,0$; X = trigliceride serice (mg/100 ml)

$$TG-HDL = \frac{\%TG+HDL \times C-HDL}{\%C-HDL} \quad (15b)$$

Pentru LDL

$$C-LDL = C-(C-VLDL + C-HDL) \quad (16b)$$

unde: C = colesterolemia (mg/100 ml)

$$TG-LDL = \frac{\%TG-LDL \times C-LDL}{\%C-LDL} \quad (17b)$$

c. MODIFICĂRILE ALFA-LIPOPROTEINELOR ÎN PATOLOGIE (tabelul II.4.27)

Tabelul II.4.27

Modificările alfa-lipoproteinelor în patologie

Hiper-alfa-lipoproteinemiile

- Primare (genetice)
  - ☐ monogenice
  - ☐ poligenice
- Secundare
  - ☐ consum moderat de alcool
  - ☐ tratament cu hormoni sexuali
  - ☐ intoxicaţia cu pesticide
  - ☐ porfirie
  - ☐ în timpul ciclului menstrual
  - ☐ după tratament cu acid nicotinic şi fosfolipide esenţiale

Hipo-alfa-lipoproteinemiile

- Familiale: boala Tangier
- Secundare
  - ☐ asociată aterosclerozei, obezităţii, DZ
  - ☐ în menopauză
  - ☐ HLP primară tip I, V, IV
  - ☐ alimentaţie hiperglucidică
  - ☐ uremie, hepatopatii, obstrucţii biliare

c.1. HIPER-ALFA-LIPOPROTEINEMIILE

Hiper-alfa-lipoproteinemiile au fost complet neglijate de lipidologi, deşi au fost semnalate în circumstanţele descrise anterior. În 1974, Glück şi colab. menţionează existenţa acestei anomalii la 26 probanzi membri ai aceleiaşi familii, transmisă pe verticală de-a lungul a trei generaţii (76). Aceasta este prima descriere a hiper-alfa-lipoproteinemiei familiale, care prezintă următoarele două particularităţi (76):

— Subiecţii purtători ai anomaliei sînt aparent sănătoşi, fără tulburări neurologice cardiovasculare, avînd şi o speranţă de viaţă lungă.

— Din punct de vedere biochimic, se notează: creşterea moderată a colesterolemiei, a colesterolului din HDL; trigliceridele şi pre-beta-lipoproteinele sînt normale, iar beta-lipoproteinele sînt scăzute.

Mincu şi Hâncu (62) au propus pentru această formă denumirea de *„hiperlipoproteinemie tip VI"*.

Scanned with OKEN Scanner

c.2. HIPO-ALFA-LIPOPROTEINEMIILE

Se descriu hipo-alfa-lipoproteinemiile familiale (boala Tangier sau deficitul familial de alfa-lipoproteine) și hipo-alfa-lipoproteinemii secundare, cum este cazul diabetului zaharat, obezității, uremiei, hepatopatiilor, obstrucțiilor biliare, hiperlipoproteinemiilor tip I, IV, V (63, 67, 70). De mare importanță este asociația acestei anomalii cu aterogeneza, manifestările clinice ale aterosclerozei, obezității și DZ (64, 65, 66, 71, 72, 73).

c.3. ALFA-LIPOPROTEINELE ȘI OBEZITATEA

În tabelul II.4.28 redăm rezultatele obținute prin investigarea col. HDL în obezitatea diagnosticată la bărbații în vîrste de 40 — 44 ani și 45 — 50 ani. Comparativ cu martorii normoponderali de aceeași vîrstă, se remarcă o

Tabelul II.4.28

Variația col. HDL în obezitatea simplă (B), obezitate + HLP tip II B (C), DZN obez (D), DZN obez + cardiopatie, tratat cu Tolbutamid (E) comparativ cu normoponderalii (A) (după Hâncu, 84)

Grupurile de vîrstă		Normoponderali A	Obezitate simplă B	Obezitate + HLP tip II B C	DZN obez (dietă) D	DZN obez + cardiopatie + Tolbutamid E	Semnificație statistică [$p < 0,01$]
40—44 ani	Nr.	19	14	8	11	7	A față de
	$\bar{X}$	44,9	35,1	32,4	33,8	30,8	B, C, D, E
	ES±	5,1	3,4	3,8	4,1	3,9	B față de E
45—50 ani	Nr.	16	11	10	18	17	A față de
	$\bar{X}$	45,1	36,1	31,1	32,2	29,1	B, C, D, E
	ES±	2	3,1	2,8	3,8	3,4	B față de C și E

scădere semnificativ statistică la toți obezii. Cele mai scăzute valori se obțin în cazul asociației obezității cu diabetul zaharat non-insulinodependent tratat cu Tolbutamid și la care era prezentă cardiopatia. Aceste valori sînt semnificativ statistic mai mici comparativ chiar cu grupul etichetat ca obezitate simplă. În general, se observă scăderea progresivă a col. HDL în eventualitatea în care la obezitate se asociază HLP sau DZN. Probabil că terapia cu Tolbutamid — care de fapt era nejustificată la un DZNO — a indus această modificare extremă a col. HDL. Fenomenul a fost remarcat de Hâncu și colab. (85) și în DZNN, unde nu este corelat cu modificările macroangiopatice. Mecanismul anomaliei nu este cunoscut.

Scăderea col. HDL în obezitate a fost menționată de Wilson și colab. (78), Gries și colab. (79), Olsson și colab. (80), Rhoads (81), Wood (8), precum și în vasta cercetare epidemiologică de la Framingham (Gordon și colab., 82).

Scanned with OKEN Scanner

În comentariul anterior, am expus relația „HDL-obezitate" sub un anumit aspect care nu exclude rolul depresiv al HDL pe care îl are alimentația hiperglucidică și sedentarismul, ambii fiind factori majori de risc obezogen.

C. DATE EPIDEMIOLOGICE PRIVIND RELAȚIA OBEZITATE—HIPERLIPOPROTEINEMIE

Frecvența HLP la obezi este de 48% (86), față de 14,29 cît este notată în populația generală (76), conform datelor Clinicii de nutriție și boli metabolice din București.

Distribuția tipologică a HLP în obezitate, comparativ cu populația generală, este redată în tabelul II.4.29. Se remarcă o prevalență net crescută a tipurilor IV și V la obezi și a tipurilor IIb și mai puțin IIa în rîndul populației generale.

Tabelul II.4.29

Prevalența tipologică a HLP la obezi și în populația generală (86)

Tipul HLP	IIa	IIb	III	IV	V
Populație generală (%)	45,9	25,8	3,8	21,9	0,3
Obezi (%)	41,6	12,5*	2,1*	33,3*	10,8*

* diferență semnificativ statistică.

Frecvența obezității (supraponderei) la bolnavii cu HLP este redată în tabelul II.4.30, conform datelor Clinicii de nutriție și boli metabolice din București. Apare clar faptul că obezitatea în rîndul bolnavilor cu HLP are o prevalență net crescută, comparativ cu normoponderalii. Fenomenul este deosebit de pregnant în tipurile III, IV, V și IIb.

Datele din literatură referitoare la relația „obezitate—HLP" sînt variate și nu totdeauna concludente (73, 83, 86-91). Astfel:

— Colesterolemia în obezitate este descrisă ca normală sau crescută (92), iar frecvența hipercolesterolemiei este notată între 20 — 37%,

Tabelul II.4.30

Prevalența obezității la bolnavii cu HLP (76, 86)

Tipul HLP (nr. bolnavi)	Normoponderali (%)	Obezi (%)
IIa (231)	47,6	52,4
IIb (274)	36,1	63,9*
III (48)	25	75,0*
IV (429)	13,2	86,8*
V (31)	16,1	83,9*
Total (1013)	35,5	64,5*

* diferență semnificativ statistică

comparativ cu populația neselecționată, unde prevalența este de 3,7—12,8% (83, 92—94). Alți autori nu menționează astfel de modificări (95, 96).

Studiile epidemiologice nu au reușit să evidențieze la obezii din S.U.A. o corelație între tipul hranei și colesterolemie comparativ cu restul populației, ceea ce permite concluzia că obezitatea „per se" nu influențează valorile colesterolemiei plasmatice, acestea fiind afectate în mod decisiv atît la obezi, cît și la normoponderali, de calitatea și cantitatea alimentației (97).

— Hipertrigliceridemia este considerată ca fiind constantă în obezitate (98, 99), atingînd valori de prevalență de patru ori mai mari ca la normoponderali (93, 100). Totodată, se constată că bolnavii cu hipertrigliceridemie sînt mai frecvent obezi (101—103), așa cum am arătat și noi în tabelul II.4.30. Se evidențiază o corelație pozitivă între greutatea corporală și trigliceridemie în obezitatea moderată (95, 99), dar nu și în cazul unui exces ponderal de 160% (79).

Scăderea ponderală după restricția calorică la obezi sau la normoponderali hipertrigliceridemici a fost subliniată de majoritatea autorilor (79, 104), constituind o dovadă în plus a relației „obezitate—hipertrigliceridemie".

În interpretarea datelor epidemiologice vizînd obezitatea și HLP, trebuie făcută întotdeauna corelația cu diabetul zaharat și/sau scăderea toleranței la glucoză (79). Pînă în prezent, nu sînt publicate date conforme cu noua clasificare a DZ și STG asupra acestei teme.

Deși datele epidemiologice nu sînt deosebit de convingătoare, se consideră că obezitatea este unul din factorii de risc hiperlipoproteinemianți foarte importanți.

D. DATE CLINICE

Așa cum s-a arătat în cap.II.3, bilanțul diagnostic al obezului trebuie să cuprindă investigarea lipidelor și lipoproteinelor serice. Pentru medicul practician, un tablou lipidologic complet (cuantificarea VLDL, LDL și HDL) este de mare ajutor în evaluarea obezității ca factor de risc aterogen, știindu-se că asocierea acestor două anomalii crește exponențial riscul cardiopatiei ischemice.

În prezența HLP la un obez, sînt necesare în continuare:

— Investigarea factorilor de risc hiperlipidemiant — hiperlipoproteinemiant, care adeseori sînt comuni cu factorii de risc obezogen (76).

— Investigarea altor asociații morbide, dintre care mai frecvente sînt diabetul zaharat și hiperuricemiile.

Referitor la tipurile HLP, reamintim că obezitatea este caracteristică tipului IV, fiind foarte frecvent întîlnită în tipurile IIb, III și V.

II.4.10. OBEZITATEA ȘI HIPERURICEMIILE

Observații clinice foarte vechi descriu aspectul obez al marilor suferinzi de gută. Acestor observații li s-au adăugat rezultatele studiilor epidemiologice, care confirmă existența relației „obezitate — hiperuricemie".

Astfel, este confirmată creșterea mediei greutății corporale în guta primară (108, 109) sau în hiperuricemiile asimptomatice (109, 110), comparativ cu populația generală.

Prevalența hiperuricemiei gutoase sau negutoase la obezi este de 45% în cazul bărbaților și de 21% la femei (111). La un grup de 100 obezi, noi am evidențiat hiperuricemie negutoasă (>7 mg/100 mg) în 34% din cazuri. Prevalența nu este influențată decît de vîrsta obezilor, dar nesemnificativ statistic.

Obezitatea și hiperuricemia sînt adesea asociate cu hiperlipoproteinemia și diabetul zaharat sau cu scăderea toleranței la glucoză (76). Studiind această asociere, Fekete și colab. (106) nu găsesc diferențe semnificative de comportament a uricemiei în cazul în care se compară cu obezitatea simplă.

Toate aceste date îndreptățesc afirmația că obezitatea este un factor de risc pentru hiperuricemie, asocierea lor crescînd riscul vascular. Dacă se adaugă DZ și HLP, riscul vascular se amplifică. Afirmația este întărită de o recentă comunicare care tratează caracterul de risc vascular al hiperuricemiei asimptomatice, independent de obezitate (113).

II.4.11. OBEZITATEA — FACTOR DE RISC ÎN CHIRURGIE

Întotdeauna, obezul a constituit o „problemă" pentru chirurg și pentru reanimator. Afirmația își păstrează valabilitatea și azi, deși asistăm la progrese remarcabile în aceste specialități.

Riscul chirurgical al obezului are aplicații din cel puțin trei puncte de vedere :

Probleme de anestezie

Acestea se explică prin terenul „labil" al obezului, în ceea ce privește ventilația pulmonară. Se adaugă dificultățile legate de venopuncție și de stabilirea dozei de anestezic, deoarece aceasta difuzează greu în masa grasă crescută.

Din acest motiv, trezirea din narcoză a obezului este întîrziată.

Probleme de tehnică chirurgicală

Oricare ar fi locul inciziei (exceptînd neurochirurgia), masa grasă îngreuiază modul de abordare al teritoriului respectiv, împiedică efectuarea unei bune hemostaze și face să crească riscul hemoragiilor intraoperatorii, care au o notă de severitate deosebită la nivelul abdomenului.

Probleme legate de complicațiile postoperatorii

Terenul obezilor este labil, fapt accentuat de șocul operator, ceea ce facilitează apariția mai multor tipuri de complicații :

— complicații infecțioase : peritonite, infecții bronhopulmonare ;

— șoc hemoragic;
— complicații tromboembolice;
— complicații locale legate de vindecarea plăgii;
— alte complicații cardiovasculare și renale.

Toate acestea explică de ce mortalitatea postoperatorie la obezi este de 8%, în timp ce mortalitatea la normoponderali este doar de 2—4% (112).

Faptul că obezul are adeseori o scădere a toleranței la glucoză pe care nu o cunoaște și pe care chirurgul o eludează, va avea ca consecință transformarea ei în diabet zaharat clinic manifest, datorită *stress*-ului chirurgical și perfuziilor exagerate (poate chiar necontrolate) cu glucoză. Nu adeseori internistul este chemat în serviciul de chirurgie să constate și să trateze un diabet zaharat „descoperit" cu acest prilej.

Un alt aspect deosebit de important este impus de faptul că actul chirurgical la un obez constituie un moment de perturbare a comportamentului alimentar, ceea ce accentuează obezitatea, iar la un normoponderal —așa cum s-a arătat în cap. II. 2.—poate declanșa începutul creșterii ponderale.

II.4.12. OBEZITATEA, INFECȚIILE ȘI IMUNITATEA

Empiric, s-a observat că la obezi infecțiile ar fi mai frecvente. În mod surprinzător, problema nu este relatată în literatură. Nici o monografie referitoare la obezitate nu abordează acest subiect. Foarte recent, în 1980, Edelman, recenzînd date disparate, emite ipoteza unei posibile filiații: „Obezitate—lipide serice—boli infecțioase și imunitate" (96). Concluziile preliminare sînt următoarele:

● Unele infecții și boli autoimune sînt favorizate de obezitate și dietă hiperlipidică—la șoareci.

● În obezitatea umană, este demonstrată statistic creșterea frecvenței infecțiilor plăgilor postoperatorii și scăderea riscului de deces prin tuberculoză. Palmblad (cit. de 96) evidențiază scăderea capacității bactericide și creșterea aderenței la polimorfonuclearele obezilor, dar fără nici o corelație cu lipidele serice sau gradul obezității. Concomitent, Chandra (cit. de 96) demonstrează la obezi reducerea proliferării limfocitare după fitohemaglutinină, reducerea hipersensibilizării cutanate de tip întîrziat și scăderea capacității bactericide a polimorfonuclearelor. Autorul explică mofidicarea răspunsului imun la obezi prin deficitul subclinic de fier și/sau zinc. Corecția acestuia ameliorează răspunsul imun.

Mecanismul prin care se realizează aceste modificări sînt ipotetice. Se cunosc următoarele date (96):

● Unii acizi grași polinesaturați, în special acidul linoleic și arahidonic sînt imunosupresori, fie prin mecanism prostaglandinic, fie prin interacțiunea cu sistemul membranar al celulelor imunocompetente și al celulelor-țintă.

● Colesterolul este un modulator important al funcțiilor limfocitelor T. S-a demonstrat că acțiunea lor citotoxică are loc doar în cazul sintezei colesterolului membranar (Heininger—cit. de 96). Interpretarea

acestui fapt experimental se face în contextul general al rolului lipidelor în funcționalitatea sistemului membranar. Astfel, modificarea raportului colesterol/fosfolipide în leucocite afectează fluiditatea membranară, amplasarea receptorului antigenic, legarea de celulele-țintă, cît și interacțiunea dintre suprafața membranei cu elementele citoscheletului. Întrucît acești parametri sînt esențiali în reglarea funcțională a celulelor imunocompetente, se înțelege de ce lipidele exogene, respectiv colesterolul alimentar, modulează funcția imună. Pe culturi leucocitare s-a arătat că funcțiile acestora sînt inhibate de un mediu prea bogat sau prea sărac în colesterol. Se înțelege că acesta, la om, poate fi de origine endogenă (sintetizat în celulă) sau exogenă (96). Recent, se atribuie un rol în imunoreglarea lipoproteinelor de tipul LDL. Afirmația se bazează pe evidențierea unor receptori limfocitari specifici pentru LDL (Curtiss și Edgington—cit. de 96).

După cum se vede, problema prezentată de noi așa de succint este de un nou și real interes.

II.4.13. ASPECTE PSIHO-SOCIALE ALE OBEZITĂȚII

În capitolul II. 2. am expus rolul de factor de risc obezogen al *stress*-ului și modificărilor psihice. Revenim acum cu unele detalii referitoare la *personalitatea obezului*.

Încă din 1954, Sucsek (cit. de 1) observa că obezii au trăsături caracteriale mai puternice, dominante și independente comparativ cu cei care suferă de boli psihosomatice, cum sînt ulcerosii sau cei cu rectocolită hemoragică.

Weinger și colab. (cit. de 1) nu pot evidenția o personalitate distinctă și specifică obezității. Este adevărat că scorul de feminitate este mai crescut la obezi, dar aceasta nu este un factor net de segregare.

În obezitatea masivă, Atkinson și Ringuette (114) constată un moderat grad de anxietate și depresie. Pe o altă statistică (1), referitoare tot la obezitatea masivă, se scoate în evidență prezența unei personalități accentuate, cu agresivitate pasivă.

Fekete (117) aplică la 43 obezi două teste psihologice: chestionarul de stabilitate emoțională Woodworth completat cu scara de minciună și testul culorilor al lui Luscher. Rezultatele sînt pozitive la cei cu insuccese terapeutice, relevînd faptul că acești obezi sînt neliniștiți, instabili, depresivi, cu conflicte nerezolvate. Spre deosebire de aceștia, la obezii cu succese terapeutice hotărîrea și dorința de schimbare sînt prezente. Nu se poate preciza dacă aceste tulburări psihice sînt consecința sau cauza bolii.

Werkman și Greenberg (115) relevă faptul că fetițele obeze sînt mai anxioase, depresive și cu un oarecare grad de imaturitate.

Stunkard și Mendelson (116) afirmă modificarea percepției imaginii corporale la obezii la care debutul plusului ponderal s-a situat în copilărie. Dacă obezitatea debutează în perioada de maturitate, fenomenul nu este prezent.

Pe *plan social*, obezul este situat, uneori, într-un cadru particular din cel puțin trei motive (1):

—prima motivație este legată de atitudinea socială față de obez. În unele țări, obezul este un stigmatizat social atît în populația adultă, cît și în rîndul copiilor. La noi, fără a fi sancționat cu aceeași asprime, obezul este totuși privit cu rezervă de lumea medicală, iar datorită recentelor mijloace „mass media" și a campaniei declanșate pentru o alimentație rațională, supraponderea și obezitatea sînt „inamici" declarați ai prosperității biologice umane. La această atitudine contribuie nu numai aspectele medicale descrise pînă acum, ci și mobilitatea și inerția socială particulară a obezului, caracterizată în ultimă instanță prin inadaptabilitate (1).

—A doua motivație, care nu este valabilă pentru țara noastră, se referă la perturbarea programului educațional al obezilor (1), ceea ce l-a determinat pe Allon, în 1975 (cit. de 1), să solicite mai multă toleranță pentru obezii din S.U.A.

—În al treilea rînd, inserția socială a obezilor este delicată în unele țări datorită restricțiilor referitoare la opțiunea sau exercitarea unor profesiuni (1).

BIBLIOGRAFIE

1. BRAY G. A.—În: „The Obese Patient", W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1976, p. 215.
2. LACATIS D., CREȚEANU GH. — Obezitatea, Edit. Junimea, Iași, 1978, p. 175.
3. KANNEL E. B., GORDON T. — În: „Recent Advances in Obesity Research", (sub red. Howard A.), Newman Wolsey Publ., Londra, 1975, p. 14.
4. SCHIMERT G. CU. — *Triangle (En.)*, 1974, *13*, 2, 31.
5. KEYS A. — În: „Obesity in Perspective" (sub red. Bray G. A.), Dhew pb. nr. (NIH) 75 — 108, 1976, p. 215.
6. ALEXANDER J. K. — *Ibidem*, 5, p. 233.
7. GOTTO A. M. Jr. — *Heart and Lung*, 1978, *7*, 1, 132.
8. GORDON T., KANNEL W. B. — *J. clin. Endocr.*, 1976, *5*, 2, 367.
9. PELKONEN R. și colab. — *Brit. med. J.*, 1977, 2, 1 185.
10. SRENSEN T.I.A., STIG SONNE-HOLM — *J. chron. Dis.*, 1977, 30, 351.
11. * * * — *Ibidem* 10, p. 359.
12. BERCHTOLD P. și colab. — *Int. J. Obes.*, 1977, 1, 219.
13. KEYS A. și colab. — *Ann. intern. Med.*, 1972, *77*, 1, 15.
14. GORDON T. și colab. — *Ann. intern. Med.*, 1977, *87*, 4, 393.
15. MANN G. W. — *New Engl. J. Med.*, 1974, *291*, 4, 226.
16. KANNEL W. B. și colab. — *Ann. intern. Med.*, 1967, *67*, 1, 48.
17. PLATTEBORSE R. — *Essentialia*, 1977, 14, 4 — 5.
18. FEKETE T. și colab. — *Clujul med.*, 1978, *41*, 4, 299.
19. FEKETE T., CONSTANTIN CARMEN — *Med. interna (Buc.)*, 1974, *26*, 5, 577.
20. HOUDENT CH., WOLF L. M. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1976, *26*, 39, 2 683.
21. PAVEL I., SDROBICI D. — Obezitatea — boală cu extindere în masă, Edit. Acad. R. S. R., București, 1970.
22. PAVEL I., SDROBICI D., DUMITRESCU C. — Obezitatea, Edit. medicală, București, 1967.
23. GRIES F. A., BERCHTOLD P., BERGER M. — Adipositas, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1976.
24. GRADDOCK D. — Obesity and Its Management, Churchill-Livingstone, Londra-Edinburgh, 1973.
25. DRENICK E. J. — *Ibidem* 5, p. 341.
26. KEYS A. (ed.) — Coronary Heart Disease in Seven Countries, Amer. Heart Ass. Monograph. nr. 29, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

II.5. EPIDEMIOLOGIA OBEZITĂŢII

II.5.1. PREVALENȚA OBEZITĂȚII

Redăm în tabelul II. 5. 1. prevalența obezității în unele țări. Remarcăm variabilitatea extraordinară a cifrelor comunicate: de la 2% în Japonia, la 63% în S.U.A. Este apoi deosebit de interesantă creșterea prevalenței bolii în aceeași țară (S.U.A. și Cehoslovacia), după un anumit număr de

Tabelul II 18

Tabelul II.5.1

Prevalența obezității în unele țări (2—8, 14, 20, 21)

Țara	Prevalența %	Observații
S.U.A. (1962)	21,2	Populație peste 50 ani
S.U.A. (1969)	30,6	Bărbați peste 40 ani
S.U.A. (1969)	41,3	Femei peste 40 ani
S.U.A. (1970)	63	Bărbați
Franța (1965)	53,1	Populație peste 40 ani
Polonia (1962)	28,7	
Anglia (1972)	37	Bărbați
Anglia (1972)	36	Femei
Finlanda (1975)	5,8—12,5	Polițiști din Helsinki (30—59 ani)
Cehoslovacia (1956)	35	Bărbați peste 50 ani
Cehoslovacia (1971)	55	Bărbați peste 50 ani
Japonia	2	Bărbați
Grecia	11	Bărbați
Iugoslavia	29	Bărbați
Italia	28	Bărbați
Olanda	32	Bărbați
Nigeria (1970)	7,2	Bărbați (35—44 ani)
Nigeria (1970)	29	Femei (55—64 ani)
Hawai (1970)	18,7	Bărbați
Noua Zeelandă	21	Mediu rural (B + F)
Noua Zeelandă (1966)	19	Mediu urban (B + F)
R. D. Germană	37,8	Suprapondere în med. rural
R. D. Germană (1970)	24,5	Suprapondere în med. urban

Scanned with OKEN Scanner

ani. Fenomenele ar putea fi explicate prin diversitatea eșantioanelor populaționale sau prin criteriile de evaluare a obezității, dar trebuie să existe, totuși, și astfel de diferențe.

La noi în țară, primele estimări ale prevalenței obezității au fost efectuate în 1961 la Centrul antiobezitate din București (9), cu referire la populația urbană, unde frecvența bolii a fost evaluată la 19,6%. Redăm în tabelul II. 5. 2. rezultatele principalelor investigații epidemiologice efectuate în acest sens la noi în țară. Este de semnalat cota foarte redusă a prevalenței obezității la pescarii din deltă (7,3%), care prestează un regim de efort fizic foarte crescut.

Tabelul II.5.2

Prevalența obezității în R. S. România (1, 9, 10, 11, 12, 13)

Autorul	Prevalența (%)	Observații
Pavel și colab. (1963)	19,6	București (urban)
Laszlo (1963)	23,6	Timișoara (urban)
Horwath (1964)	25,7	Ardeal (urban + rural)
Țurcanu (1964)	25	Jimbolia (urban)
Sfîrleză și colab. (1965)	12,1	Oltenia (rural)
Sfîrleză și colab. (1975)	21,5	Craiova (urban)
Mincu și colab. (1970)	31,1	București (urban)
Mincu și colab. (1973)	28,9	București (urban)
Mincu și colab. (1973)	28,8	Maramureș (rural)
Boțocan și colab. (1975)	7,3	Pescari din Deltă cu plus ponderal de 10% (formula Broca)
Lacatiș și colab. (1975)	6,2—19,8	Iași — mediu industrial (variația prevalenței în funcție de gradul plusului ponderal)
Fekete și colab. (1972)	14,0	Cluj (urban)
Pop E. și colab. (1981)	32,04	Studiul „Oradea" (jud. Bihor) (rural + urban)

În tabelele II. 5. 3. și II. 5. 4. sînt redate cotele de prevalență ale obezității la grupuri populaționale din mediul urban și rural, rezultate în urma cercetărilor efectuate de Clinica de nutriție și boli metabolice din București.

Pentru populația globală, acestea sînt următoarele :

- În mediul rural :

—la bărbați, 7,15%
—la femei, 39,72%
—total, 23,06%

- În mediul urban :

—la bărbați, 15,02%
—la femei, 43,30%
—total, 27,77%

Tabelul II.5.3

Prevalența obezității la populația neselecționată din mediul urban

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați		Femei		Ambele sexe	
	Investigați	Obezi	Investigați	Obeze	Investigați	Obezi
16–19	x = 249	y = 1 y_1 = 0,40% y_2 = 0,02% y_3 = 0,01%	x = 237	y = 6 y_1 = 2,53% y_2 = 0,16% y_3 = 0,07%	x = 486	y = 7 y_1 = 1,44% y_2 = 0,09% y_3 = 0,09%
20–24	x = 232	y = 2 y_1 = 0,86% y_2 = 0,05% y_3 = 0,02%	x = 156	y = 7 y_1 = 4,49% y_2 = 0,19% y_3 = 0,09%	x = 388	y = 9 y_1 = 2,32% y_2 = 0,11% y_3 = 0,11%
25–29	x = 385	y = 21 y_1 = 5,45% y_2 = 0,48% y_3 = 0,26%	x = 304	y = 85 y_1 = 27,96% y_2 = 2,32% y_3 = 1,05%	x = 689	y = 106 y_1 = 15,38% y_2 = 1,32% y_3 = 1,32%
30–34	x = 298	y = 26 y_1 = 8,72% y_2 = 0,59% y_3 = 0,32%	x = 322	y = 81 y_1 = 25,16% y_2 = 2,21% y_3 = 1,01%	x = 620	y = 107 y_1 = 17,26% y_2 = 1,33% y_3 = 1,33%
35–49	x = 543	y = 52 y_1 = 9,58% y_2 = 1,18% y_3 = 0,65%	x = 407	y = 158 y_1 = 38,82% y_2 = 4,31% y_3 = 1,96%	x = 950	y = 210 y_1 = 22,11% y_2 = 2,60% y_3 = 2,60%
40–44	x = 379	y = 69 y_1 = 18,20% y_2 = 1,57% y_3 = 0,86%	x = 418	y = 184 y_1 = 44,02% y_2 = 5,02% y_3 = 2,28%	x = 797	y = 253 y_1 = 31,74% y_2 = 3,14% y_3 = 3,14%
45–49	x = 378	y = 79 y_1 = 20,90% y_2 = 1,80% y_3 = 0,98%	x = 313	y = 158 y_1 = 50,48% y_2 = 4,31% y_3 = 1,96%	x = 691	y = 237 y_1 = 34,30% y_2 = 2,94% y_3 = 2,94%
50–54	x = 412	y = 106 y_1 = 25,73% y_2 = 2,41% y_3 = 1,32%	x = 355	y = 221 y_1 = 62,25% y_2 = 6,03% y_3 = 2,04%	x = 767	y = 327 y_1 = 42,63% y_2 = 4,06% y_3 = 4,06%
55–59	x = 509	y = 110 y_1 = 21,61% y_2 = 2,50% y_3 = 1,36%	x = 271	y = 164 y_1 = 60,42% y_2 = 4,48% y_3 = 2,04%	x = 780	y = 274 y_1 = 35,13% y_2 = 3,40% y_3 = 3,40%
60–64	x = 377	y = 59 y_1 = 15,65% y_2 = 1,34% y_3 = 0,73%	x = 295	y = 203 y_1 = 68,81% y_2 = 5,54% y_3 = 2,52%	x = 672	y = 262 y_1 = 38,99% y_2 = 3,25% y_3 = 3,25%

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.5.3. (continuare)

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați		Femei		Ambele sexe	
	Investigați	Obezi	Investigați	Obezi	Investigați	Obezi
65–69	x = 415	y = 94 y_1 = 22,65% y_2 = 2,14% y_3 = 1,17%	x = 309	y = 183 y_1 = 59,22% y_2 = 4,50% y_3 = 2,27%	x = 724	y = 277 y_1 = 38,26% y_2 = 3,44% y_3 = 3,44%
70→	x = 218	y = 41 y_1 = 18,81% y_2 = 0,93% y_3 = 0,51%	x = 276	y = 136 y_1 = 49,28% y_2 = 3,71% y_3 = 1,69%	x = 494	y = 177 y_1 = 35,83% y_2 = 2,20% y_3 = 2,20%
TOTAL	A = 4395	B = 660 B_1 = 15,02% B_2 = 8,19%	C=3 663	D = 1 568 D_1 = 43,30% D_2 = 19,68%	E=8 058	F = 2 246 F_1 = 27,87% F_2 = 27,87%

în cadrul fiecărei grupe de vîrstă :

X = numărul investigațiilor; Y = numărul obezilor depistați; Y_1 = procentajul de obezi raportat la X; Y_2 = procentajul de obezi raportat la A (bărbați) sau la C (femei) sau E (ambele sexe); Y_3 = procentajul de obezi raportat la E.

B = numărul obezilor bărbați; B_1 = procentajul de obezi raportat la A; B_2 = procentajul de obezi raportat la E; D_2 = nr. obezilor (femei); D_1 = procentajul obezelor raportat la C; D_2 = procentajul obezelor raportat la E; E_2 = numărul subiecților investigați (B + F); F = procentajul obezilor raportat la E.

Tabelul II.5.4

Prevalența obezității la populația neselecționată din mediul rural (sînt valabile explicațiile din tabelul II.5.3)

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbați		Femei		Ambele sexe	
	Investigați	Obezi	Investigați	Obeze	Investigați	Obezi
16–19	x = 471	y = 1 y_1 = 0,21% y_2 = 0,02% y_3 = 0,008%	x = 395	y = 31 y_1 = 7,85% y_2 = 0,52% y_3 = 0,25%	x = 866	y = 32 y_1 = 3,70% y_2 = 0,26% y_3 = 0,26%
20–24	x = 753	y = 4 y_1 = 0,53% y_2 = 0,06% y_3 = 0,03%	x = 612	y = 103 y_1 = 16,83% y_2 = 1,72% y_3 = 0,84%	x = 1 365	y = 107 y_1 = 7,84% y_2 = 0,87% y_3 = 0,87%
25–29	x = 488	y = 28 y_1 = 5,74% y_2 = 0,45% y_3 = 0,23%	x = 586	y = 184 y_1 = 31,40% y_2 = 3,06% y_3 = 1,50%	x = 1074	y = 212 y_1 = 19,74% y_2 = 1,72% y_3 = 1,72%
30–34	x = 480	y = 33 y_1 = 6,87% y_2 = 0,52% y_3 = 0,27%	x = 483	y = 166 y_1 = 34,37% y_2 = 2,76% y_3 = 1,35%	x = 963	y = 199 y_1 = 20,66% y_2 = 1,62% y_3 = 1,62%

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.5.3. (continuare)

Grupa de vîrstă (ani)	Bărbaţi		Femei		Ambele sexe	
	Investigaţi	Obezi	Investigaţi	Obeze	Investigaţi	Obezi
35—39	x = 539	y = 75 y_1 = 12,69% y_2 = 1,19% y_3 = 0,61%	x = 609	y = 288 y_1 = 47,29% y_2 = 4,80% y_3 = 2,34%	x= 1015	y = 224 y_1 = 22,07% y_2 = 1,82% y_3 = 1,82%
40—44	x = 591	y = 75 y_1 = 12,69% y_2 = 1,19% y_3 = 0,61%	x = 609	y = 288 y_1 = 47,29% y_2 = 4,80% y_3 = 2,34%	x= 1200	y = 363 y_1 = 30,25% y_2 = 2,95% y_3 = 2,95%
45—49	x= 574	y = 65 y_1 = 11,32% y_2 = 1,03% y_3 = 0,53%	x = 530	y = 262 y_1 = 49,43% y_2 = 4,36% y_3 = 2,13%	x= 1104	y = 327 y_1 = 29,62% y_2 = 2,66% y_3 = 2,66%
50—54	x = 492	y = 54 y_1 = 10,98% y_2 = 0,86% y_3 = 0,44%	x = 455	y = 247 y_1 = 54,29% y_2 = 4,11% y_3 = 2,01%	x = 947	y = 301 y_1 = 31,78% y_2 = 2,45% y_3 = 2,45%
55—59	x = 437	y = 34 y_1 = 7,78% y_2 = 0,54% y_3 = 0,28%	x = 571	y = 259 y_1 = 45,36% y_2 = 4,31% y_3 = 2,11%	x= 1008	y = 293 y_1 = 29,07% y_2 = 2,38% y_3 = 2,38%
60—64	x = 592	y = 61 y_1 = 10,30% y_2 = 0,97% y_3 = 0,50%	x = 427	y = 233 y_1 = 54,57% y_2 = 3,88% y_3 = 1,90%	x= 1 019	y = 294 y_1 = 28,85% y_2 = 2,39% y_3 = 2,39%
65—69	x = 418	y = 38 y_1 = 9,09% y_2 = 0,60% y_3 = 0,31%	x = 433	y = 224 y_1 = 51,73% y_2 = 3,73% y_3 = 1,82%	x = 851	y = 262 y_1 = 30,79% y_2 = 2,13% y_3 = 2,13%
70→	x= 455	y = 35 y_1 = 7,69% y_2 = 0,56% y_3 = 0,28%	x = 427	y = 186 y_1 = 43,56% y_2 = 3,10% y_3 = 1,51%	x = 882	y = 221 y_1 = 25,06% y_2 = 1,80% y_3 = 1,80%
TOTAL	A=6 290	B = 450 B_1 = 7,15% B_2 = 3,66%	C=6 004	D = 2 385 D_1 = 39,72% D_2 = 19,40%	E=12294	F = 2 835 F_1 = 23,06% F_2 = 23,06%

Se remarcă deci faptul că, în ambele grupuri populaţionale, prevalenţa bolii la femei este net şi semnificativ statistic crescută comparativ cu bărbaţii.

Corelativ cu vîrsta, situaţia se prezintă astfel:

- În mediul rural:

—la bărbaţi, în grupa 40 — 44 ani;

—la femei, în grupele 50 — 54 şi 60 — 64 ani.

● În mediul urban :
—la bărbați, în grupa 50 — 54 ani ;
—la femei, în grupa 60 — 64 ani.

Diferențele de grupe de vîrstă și sex între populația urbană și rurală sînt redate în tabelul II.5.5.

Tabelul II. 5. 5

Diferența frecvenței (x^2) între urban și rural, pe grupe de vîrstă și sexe (A se vedea tabelele II.5.4 și II.5.3.)

c_1 = *Bărbați*

16—19 ani = nesemnificativ (n.s.) (x^2 = = 0,2)
20—24 ani = n.s. (x^2 = 0,3)
25—29 ani = n. s. (x^2 = 0,03)
30—34 ani = n. s. (x^2 = 0,9)
35—39 ani = semnificativ (s.) (x^2 = 12,8)
40—44 ani = puțin semnificativ (p. s.) (x^2 = = 5,5)
45—49 ani = s. (x^2 = 16,2)
50—54 ani = foarte semnificativ (f.s.) (x^2 = = 33,4)
55—59 ani = f. s. (x^2 = 34,8)
60—64 ani = p.s. (x^2 = 6,0)
65—69 ani = f. s.(x^2 = 18,1)
70 → ani = s. (x^2 = 18,1)

Total = s. (x^2 = 17,1)

c_2 = *Femei*

16—19 ani = s. (x^2 = 7,58)
20—24 ,, = s. (x^2 = 15,4)
25—29 ,, = s. (x^2 = 11,2)
30—34 ,, = p. s. (x^2 = 7,7)
35—39 ,, = s. (x^2 = 11,8)
40—44 ,, = s. (x^2 = 10,6)
45—49 ,, = n. s. (x^2 = 0,08)
50—54 ,, = p. s. (x^2 = 5,18)
55—59 ,, = f. s. (x^2 = 16,8)
60—64 ,, = s. (x^2 = 14,7)
65—69 ,, = n.s. (x^2 = 2,78)
70 — ,, = n. s (x^2 = 2,2)

Total = s. (x^2 = 12,3)

c_3 = *Ambele sexe*

16—19 ani = p. s. (x^2 = 5,64)
20—24 ,, = s. (x^2 = 14,04)
25—29 ,, = n. s. (x^2 = 2,61)
30—34 ,, = n. s. (x^2 = 2,8)
35—39 ,, = n .s. (x^2 = 0,03)
40—44 ,, = p. s. (x^2 = 5,0)
45—49 ,, = p. s. (x^2 = 4,31)
50—54 ,, = f. s. (x^2 = 21,47)
55—59 ,, = s. (x^2 = 7,45)
60—64 ,, = f. s. (x^2 = 18,84)
65—69 ,, = s. (x^2 = 9,6)
70 → ,, = f .s. (x^2 = 17,86)

Total = p.s. (x^2 = 5,95)

Analizînd la populația investigată consumul caloric (tabelele II. 5. 6 și II. 5. 7), remarcăm că femeile au o ingestie calorică superioară necesităților, aceasta fiind deosebit de accentuată după vîrsta de 45 ani, atît în

Tabelul II.5.6

Rații calorice medii (kcal/zi) consumate în mediul rural

Gr. vîrstă (ani)	Bărbați		Femei	
	Necesare	Consumate	Necesare	Consumate
15—29	3 100 ± 200	2 956 ± 204	2 800 ± 200	3 355 ± 251
30—44	2 600 ± 200	3 521 ± 386	2 500 ± 200	3 682 ± 313
45—64	2 500 ± 200	2 708 ± 203	2 300 ± 200	3 479 ± 209
65→	2 200 ± 200	2 497 ± 152	2 100 ± 200	3 025 ± 322

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.5.7

Raţii calorice medii (kcal/zi) consumate în mediul urban

Gr. vîrstă (ani)	Bărbaţi		Femei	
	Necesare	Consumate	Necesare	Consumate
15—29	2 900 ± 200	2 838 ± 176	2 600 ± 200	3 175 ± 338
30—44	2 400 ± 200	2 909 ± 372	2 300 ± 200	3 099 ± 297
45—64	2 300 ± 200	3 144 ± 253	2 100 ± 200	3 456 ± 277
65→	2 000 ± 200	2 187 ± 215	1 900 ± 200	3 273 ± 222

mediul urban cît şi în cel rural, corespunzînd cu etapele de vîrstă în care prevalenţa obezităţii este maximă. La bărbaţi, fenomenul este doar parţial valabil în cazul grupelor de vîrstă 30 — 44 ani (mediul rural) şi respectiv 45 — 64 ani (mediul urban).

Repartiţia pe profesii a obezilor depistaţi în cadrul cercetărilor redate anterior (tabelele II. 5. 8 şi II. 5. 9) relevă următoarele aspecte ale cotelor maxime de prevalenţă:

- În mediul urban:
  - —la femei 30,70% (intelectuale, funcţionare)
  - —la bărbaţi 41,36% (muncitori)
- În mediul rural
  - —la femei 49,35% (ţărani cooperatori)
  - —la bărbaţi 34% (ţărani cu gospodărie individuală).

Tabelul II.5.8

Repartiţia pe profesii a obezilor depistaţi în mediul urban

Profesia	Bărbaţi			Femei			Total		
	Nr.	Obezi	%	Nr.	Obeze	%	Nr.	Obezi	%
Casnice	—	—	—	675	339	21,37	675	339	15,09
Muncitori	1 317	273	41,36	708	392	24,74	2 025	665	29,61
Intelectuali, funcţionari	2 085	259	39,24	1 469	487	30,70	3 554	746	33,21
Ţărani cu gosp. individuală	6	—	—	4	1	0,06	10	1	0,04
Meseriaşi	48	12	1,81	47	22	1,38	95	34	1,51
Elevi, studenţi	266	2	0,30	185	6	0,38	451	8	0,35
Pensionari	588	106	16,08	536	321	20,24	1 124	427	19,01
Alte ocupaţii	85	8	1,21	39	18	1,13	124	26	1,18
TOTAL	4 395	660	15,02	3 663	1 586	43,30	8 058	2 246	27,87

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.5.9

Repartiția pe profesii a obezilor depistați în mediul rural

Profesia	Bărbați			Femei			Total		
	Nr.	Obezi	%	Nr.	Obeze	%	Nr.	Obezi	%
Casnice	—	—	—	441	286	11,99	441	286	10,08
Muncitori	209	42	9,34	103	14	0,58	312	56	1,98
Intelectuali, funcționari	97	2	0,45	65	4	0,18	162	6	0,21
Țărani cooperatori	2 895	108	24,00	3 112	1 177	49,35	6 007	1 285	45,32
Țărani cu gosp. individuală	1 279	153	34,00	1 097	493	20,68	2 376	646	22,78
Meseriași cooperatori	436	5	1,12	88	3	0,12	524	8	0,28
Meseriași necoop.	85	2	0,44	38	5	0,21	123	7	0,24
Elevi, studenți	386	2	0,44	406	37	1,55	792	39	1,39
Pensionari	862	134	29,77	643	365	15,30	1 505	499	17,60
Alte ocupații	41	2	0,44	11	1	0,04	52	3	0,12
TOTAL	6 290	450	7,15	6 004	2 385	39,72	12 294	2 835	23,06

În tabelele II. 5. 10 și II. 5. 11 este redată prevalența obezității în funcție de studiile obezilor depistați. Cota maximă este notată astfel :

Tabelul II.5.10

Repartiția pe studii a obezilor depistați în mediul urban

Studii	Bărbați			Femei			Total		
	Nr.	Obezi	%	Nr.	Obeze	%	Nr.	Obezi	%
Șc. generală (1—4 clase)	433	156	23,63	661	353	22,25	1 094	559	24,88
Șc. generală (5—8 clase)	721	181	27,42	736	447	28,18	1 457	628	27,95
Șc. generală (10—12 clase)	770	56	8,49	868	397	25,05	1 638	403	17,94
Șc. profesionale	448	49	7,42	198	45	2,83	646	94	4,18
Licee de specialitate	165	14	2,12	164	32	2,02	329	46	2,04
Învățămînt superior	1 831	203	30,76	965	309	19,48	2 796	512	22,79
Nedeclarat	27	1	0,16	71	3	0,19	98	4	0,17
Total	4 395	660	15,02	3 663	1 586	43,30	8 058	2 246	27,87

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.5.11

Repartiția pe studii a obezilor depistați în mediul rural

Studii	Bărbați			Femei			Total		
	Nr.	Obezi	%	Nr.	Obeze	%	Nr.	Obezi	%
Șc. generală (1—4 clase)	3 899	273	60,66	3 604	1 833	76,85	7 503	2 106	74,28
Șc. generală (5—8 clase)	1 395	143	31,78	1 277	488	20,45	2 672	531	22,26
Șc. generală (10—12 clase)	128	6	1,34	118	20	0,85	246	26	0,91
Șc. profesionale	293	12	2,66	301	11	0,46	594	23	0,82
Licee de specialitate	259	7	1,56	317	13	0,55	576	20	0,70
Învățământ superior	37	1	0,23	56	3	0,12	93	4	0,15
Nedeclarat	279	8	1,78	331	17	0,72	610	25	0,88
TOTAL	6 290	450	7,15	6 004	2 385	39,72	12 294	2 835	23,06

- În mediul urban
  - —la femei 28,18% (școală generală 5 — 8 clase)
  - —la bărbați 30,76% (învățământ superior)
- În mediul rural
  - —la femei 76,85% (școală generală 1 — 4 clase)
  - —la bărbați 60,66% (școală generală 1 — 4 clase)

Din analiza tabelului II. 5. 12, referitor la prevalența obezității corelativ cu obiceiul de a fuma, remarcăm cota foarte crescută a exfumătorilor și nefumătorilor.

Tabelul II.5.12

Prevalența obezității în raport cu fumatul

Sexul	Fumători	Nefumători	Foști fumători
Femei	29,13%	33,25%	51,25%
Bărbați	15,25%	49,15%	30,17%
Total	23,15%	39,05%	38,80%

În tabelul II. 5. 13 analizăm factorul genetic prin prevalența obezității, diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale și a manifestărilor cardiovasculare aterosclerotice la rudeniile de gradul I ale obezilor investigați.

Scanned with OKEN Scanner

Remarcăm prevalența crescută a obezității în mediul rural, a manifestărilor cardiovasculare aterosclerotice și hipertensiunii arteriale la obezii din mediul urban.

Tabelul II.5.13

Rolul factorului familial în obezitate (Analiza rudeniilor de gradul I ale obezilor)

Grupul populațional	Obezitate	Diabet zaharat	Manifestări cardiovasculare de ateroscleroză	HTA
Rural	39%	9,3%	21,00%	19,00%
Urban	17%	17,2%	41,59%	49,31%

Datele din literatură referitoare la prevalența obezității sînt în mare parte concordante cu cele obținute de noi. Este firesc să fie semnalate și diferențele datorite faptului că la noi în țară, cu mici excepții, a fost utilizat, ca parametru de etichetare a obezității, formula Broca. Se adaugă la aceasta particularitățile privind factorii geografici, socio-economici și profesionali. Vom analiza succint cele mai importante cercetări în acest domeniu, ale căror concluzii sînt redate în tabelul II. 5. 1.

În Anglia, Montegriffo (16) a constatat că greutatea corporală medie a bărbaților în anul 1971 era mai mare decît măsurătorile efectuate cu 25 de ani mai înainte, în timp ce la femei fenomenul era invers. Același autor observă o frecvență a supraponderii de 59% pentru bărbații de 40 — 49 ani și de 64,4% pentru femeile de 50 — 59 ani.

În S.U.A., studiul cunoscut sub numele de „Ten State Nutrition Survey", evaluînd obezitatea prin pliul cutanat tricipital (18, 6 mm la bărbați și 25,1 mm la femei), evidențiază:

- O prevalență a obezității la adolescenți de 9 — 39%, iar la adolescente de 9 — 19% (este vorba de rasa albă). La negrii adulți, prevalența a fost de 5 — 33%, iar la negresele adulte de 6 — 32%.
- Diferențele etnice din punctul de vedere al obezității sînt astfel ilustrate: la bărbați prevalența este mai mare la albi, în timp ce la femei fenomenul este invers.

Stunbard (18)—pe un imens material uman—găsește o prevalență crescută a obezității în grupurile socioecologice „mărginașe" („lower socioeconomic group"), constatare valabilă în special în cazul femeilor (30% în grupurile „mărginașe" și 4% în grupurile „elevate" din punct de vedere socioeconomic).

În studiul epidemiologic de la Framingham (19), s-a constatat o creștere a greutății corporale a bărbaților și scăderea aceluiași parametru la femeile cu un an de naștere în secolul XX, comparativ cu bărbații și femeile din secolul trecut (raportat la aceeași perioadă de vîrstă). Fenomenul este explicat prin modificarea stilului de viață, ceea ce demonstrează influența factorilor de mediu asupra prevalenței obezității.

Influența factorilor geografici a fost de asemenea studiată (6), fără a fi omiși din interpretare și factorii socio-economici și profesionali.

Prevalența obezității infantile în funcție de vîrstă și sex este redată în tabelul II. 5. 14. Se remarcă rata crescută a frecvenței bolii la băieți între 9 — 14 ani, iar la fetițe între 9 — 10 ani. Datele provin din investigarea unei colectivități de școlari parizieni (23), dar sînt asemănătoare cu alte studii (24, 25, 14).

Tabelul II.5.14

Prevalența obezității la un grup de 7 100 elevi din Paris (după Doyard, 23)

Vîrsta (ani)	Băieți obezi (%)	Fetițe obeze (%)
3—4	7,2	3,2
4—5	—	7
5—6	2,7	2,9
6—7	2,1	4,5
7—8	2,2	6,2
8—9	4,8	7
9—10	5,2	10,1
10—11	7,2	6,9
11—12	6,8	6,4
12—13	7,1	4,7
13—14	7,7	7,1
14—15	4,6	5,3
15—16	3,4	8,2

Diferențele ratei prevalenței în funcție de sex sînt redate rezumativ în tabelul II. 5. 15. Remarcăm în toate cele trei cercetări, care provin din țări dezvoltate, o frecvență mai crescută a obezității la fetițe comparativ cu băieții.

Tabelul II.5.15

Prevalența obezității, în funcție de sex (modificat după 23)

Autorul și anul	Băieți obezi (%)	Fetițe obeze (%)	Observații
Johnson (1956)	9	12,5	S.U.A.
Orefice (1974)	7	10	Franța
Grandguillaume (1970)	3,5	6,2	Elveția

Un fenomen deosebit de interesant a fost evidențiat în Elveția (25), unde, în condiții socio-economice nemodificate și cu metodologie identică, se constată o creștere aproape triplă a ratei prevalenței obezității între anii 1968 — 1974.

Scanned with OKEN Scanner

Date importante sînt relevate de statisticile care defalcă obezitatea juvenilă în funcție de vîrsta la debutul bolii (tabelul II. 3. 2.). Deși rezultatele sînt controversate, se observă o rată foarte redusă a prevalenței debutului după 11 ani. Se pare că frecvența cea mai mare se înregistrează în cazul debutului obezității în perioada 0 — 4 ani.

Anchete alimentare efectuate la copii obezi din multe țări occidentale relevă un consum caloric zilnic mediu mult crescut comparativ cu necesarul, așa cum se poate vedea în tabelul II.5.16. Datele provin dintr-un raport F.A.O. (cit. de 26).

Tabelul II.5.16

Raportul dintre ingestie și necesitățile calorice zilnice (kcal.) la copii obezi (raport F.A.O., cit. de 26)

Ingesta calorică	1 — 3 ani	4 — 6 ani	7 — 9 ani	10 — 12 ani
Efectuată	1 700	2 500	2 400	2 450
Necesară	1 100	1 500	1 800	2 000

Studiile epidemiologice scot în evidență încă două fenomene legate de prevalența obezității juvenile. Primul se referă la rate net crescută a frecvenței bolii la copiii din S.U.A. și Canada, comparativ cu cei din Europa occidentală (4, 14, 23). Al doilea fenomen a fost remarcat în S.U.A. (4,18) și se referă la prevalența crescută a obezității la copiii ce provin din clase sociale „mărginașe" comparativ cu cei din clase „elevate" (34% versus 15% pentru băieți și respectiv 28% versus 6% pentru fetițe).

II.5.2. ISTORIA NATURALĂ A OBEZITĂȚII PRIMARE. PREOBEZITATEA

Obezitatea — sindrom și/sau boală care rezultă dintr-o tulburare de adaptare condiționată genetic și de factorii de mediu — are o istorie naturală în mare parte cunoscută, aflată însă încă în curs de descifrare, atît prin studiile epidemiologice, în special cele longitudinale, cît și prin observațiile clinice individuale.

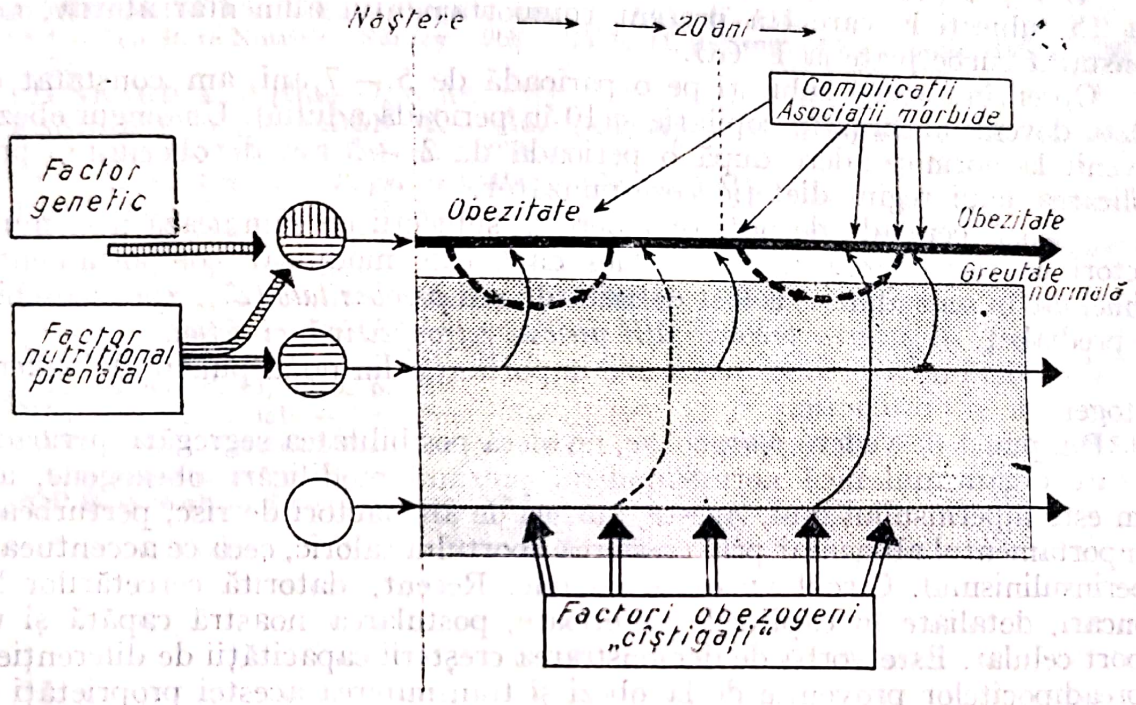
Pe baza datelor din literatură, cît și a experienței proprii, noi am elaborat un „model al istoriei naturale a obezității primare" redat în figura II.5.1.

● Obezitatea cu debut pînă la 18 — 20 ani este rezultatul interacțiunii factorului genetic (afectare poligenomică) cu cel nutrițional prenatal și postnatal. Se adaugă treptat sedentarismul, disponibilitatea crescută de hrană și factorii stressanți, care pot fi aparenți începînd cu perioada școlarității. Obezitatea infantilă poate să fie rezultatul acțiunii puternice a factorilor nutriționali postnatali asupra unui organism netarat genetic sau nutrițional prenatal.

Scanned with OKEN Scanner

● Odată instalată, obezitatea infantilă poate persista și în perioada adultă sau — dacă se aplică măsuri terapeutice — obezul devine normoponderal.

● Obezitatea adultului poate fi de fapt o continuare a celei infantile sau să fie expresia clinică tardivă a celor două fenomene remarcate în copilărie:



(*Fig. II.5.1.* — **Modelul istoriei naturale a obezității.**)

factor genetic + factor nutrițional pre- și postnatal sau factor nutrițional cîștigat + alți factori de risc obezogeni, ce acționează asupra unui organism tarat sau netarat genetic.

● Această formă a obezității se poate menține toată viața sau poate evolua spre normalizarea greutății corporale în urma acțiunilor terapeutice, care sînt cu atît mai eficace cu cît vîrsta obezului este mai mică.

● Atît obezitatea infantilă, cît și cea a adultului se pot asocia cu bolile și cu anomaliile descrise în cap. II.4.

PREOBEZITATEA, POSTULAREA UNUI NOU CONCEPT PATOGENETIC ȘI PROFILACTIC

Observațiile clinice prospective ne-au permis segregarea unui grup de 18 subiecți normoponderali, caracterizat prin:

A. prezența obezității la rudeniile de gradul I,

B. sedentarism instalat în perioada de vîrstă de 8 — 25 ani,

C. comportament alimentar abuziv cu debut în perioada de vîrstă de 10 — 20 ani.

Acești trei parametri au fost asociați în diferite grade:

- A + B + C (frecvent)
- A + C (frecvent)
- A + B (rar)
- A + C (rar)
- B + C (frecvent).

La 15 subiecți la care era prezent comportamentul alimentar abuziv, am constatat curbe plate la TTGO.

Observînd acești subiecți pe o parioadă de 5 — 7 ani, am constatat că 12 au devenit obezi (2 în copilărie și 10 în perioada adultă). Un singur obez a revenit la normopondere după o perioadă de 2 — 3 ani de obezitate, prin aplicarea unui regim dietetic corespunzător.

Această perioadă de normopondere la subiecții ce cumulează mai mulți factori de risc obezogen, și mai ales dacă este modificat comportamentul alimentar în sens abuziv, a fost definită de noi *preobezitate* (27). Spre deosebire de prediabet, *etichetarea preobezității nu este retrospectivă, ci actuală.*

Considerăm că preobezitatea are importanță din două puncte de vedere: patogenetic și profilactic.

Din punct de vedere *patogenetic,* ne oferă posibilitatea segregării perioadei în care organismul încă normoponderal prezintă modificări obezogene, așa cum este hiperinsulinismul, Acesta, alături de alți factori de risc, perturbează comportamentul alimentar prin creșterea aportului caloric, ceea ce accentuează hiperinsulinismul. Cercul vicios se închide. Recent, datorită cercetărilor lui Roncari, detaliate în capitolele anterioare, postularea noastră capătă și un suport celular. Este vorba de demonstrarea creșterii capacității de diferențiere a preadipocitelor provenite de la obezi și transmiterea acestei proprietăți în subculturi celulare succesive. Iată deci că un subiect normoponderal, dar cu factor genetic obezogen moștenit, are un „marker" celular demonstrabil.

Din punct de vedere *profilactic,* apar ca deosebit de clare aplicarea, în această fază, a preobezității, a măsurilor de profilaxie primară precoce și profilaxie primară propriu zisă. Dacă este prezent comportamentul alimentar abuziv, se impune instituirea unor secvențe ale terapiei comportamentale ale obezității.

Preferăm termenul de preobezitate și nu pe cel de obezitate potențială, deoarece primul atrage atenția asupra unor stări care există, în timp ce al doilea termen nu este suficient de convingător din acest punct de vedere.

BIBLIOGRAFIE

1. MINCU I. — Alimentația omului bolnav, Ed. medicală, București, 1980, p. 60.
2. BOUR H. — *Rev. Prat. (Paris),* 1976, *26,* 39, 2 627.
3. CHRISTAKIS G. — În: „Obesity in Perspective" (ed. *G. A. Bray),* Dhew Publ. nr. 75 — 708, 1976, p. 209.
4. FORBES G. B. — *Ibidem* 3, p. 205.
5. CRADDOCK D. — În: „Obesity", Churchill-Livingstone Londra-Edinburgh, 1973.
6. KEYS A. — *Amer. Heart Ass. Monograph.,* 1970, 29.
7. OSANCOVA K. — În: „Recent Advances in Obesity Research" (ed. *Howard A.),* Newman Wolsey Publ., Londra, 1975, p. 42.
8. LEHTOVIRTA E., PYORALA K. — *Ibidem* 7, p. 39.

Scanned with OKEN Scanner

9. PAVEL I., SDROBICI D. — În: „Obezitatea — boală cu extindere în masă", Edit. Acad. R.S.R., București, 1970.
10. MINCU I. și colab. — În: „Obezitatea — fiziopatologie — tratament", Iași, 1975, p. 59.
11. SFÂRLEAZĂ V., MORONESCU M. — *Ibidem* 10, p. 65.
12. BOȚOCAN V., HARGHEL A. — *Ibidem* 10, p. 70.
13. LACATIS D. și colab. — *Ibidem* 10, p. 89.
14. BRAY G. A. — The Obese Patient. W. B. Saunders & Co. Philadelphia, 1976, p. 28.
15. FEKETE T. și colab. — *Igiena (Buc.)*, 1972, 21, 6, 369.
16. MONTEGRIFFO V. M.E. — *Postgrad. med. J.*, 1971, 47, 418.
17 * * * — Ten State Nutrition Survey, 1968 — 1970, 11, S. Dept. of Hew, publ. (HSM), 1972, 72.
18. STUNKARD A. — *Ibidem* 7, p. 88.
19. KANNEL W. B., GORDON T. — În: „Obesity", (ed. *burland w. i.*), Churchill-Livingstone, Londra-Edinburgh, 1974.
20. MULLER E. și colab. — *Z. ges. inn. Med.*, 1970, 25, 1011.
21. JOHNSON T. O. — *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 1970, 24, 105.
22. KEEN H. și colab. — În: „Obesity and Diabetes" (ed. *Vague J., Vague P. A.)*, Excerpta Medica ICS nr. 454, Amsterdam, 1979, p. 91.
23. DOYARD P. A. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1980, 30, 27, 1739.
24. COLLEY J. R. T. — *Brit. J. prev. soc. Med.*, 1974, 28, 221.
25. GRANDGUILLAUME P., URECHE E. — În: „The Adipose Child", (ed. *Laron*), S. Karger, Basel, 1976, p. 94.
26. PIERSON M. și colab. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1980, 30, 27, 1801.
27. HÂNCU N. — Preobezitatea — postularea unui nou concept stadial și profilactic U.S.S.M. Cluj-Napoca, Secția Medicină internă, aprilie, 1981.
28. POP E. și colab. — *Viața Medicală*, 1981, XXVIII, 9, 401.

Scanned with OKEN Scanner

II,6. PROFILAXIA OBEZITĂŢII

II.6.1. PROBLEMATICA PROFILAXIEI OBEZITĂȚII

Aparent simplă, profilaxia obezității este de o complexitate extraordinară deoarece ea devine nu tangenta ci partea integrantă a modului nostru de viață rațional.

În volumul I al lucrării, am teoretizat aspectele profilaxiei bolilor metabolice, arătînd multiplicitatea factorilor profesionali, socio-economici și politici care o decid. Nu revenim asupra lor.

A. DECIZIA PROGRAMULUI PROFILAXIEI OBEZITĂȚII

Decizia programului profilaxiei obezității este condiționată de agresivitatea deosebită a acestei boli. Date clinice, experimentale și epidemiologice ne demonstrează (1 — 6):

— creșterea prevalenței obezității;

— aterogenitatea bolii, care se amplifică prin sumație sau exponențial cu alți factori de risc aterogen;

— relația directă dintre obezitate și unele manifestări clinice ale aterosclerozei, dintre care cardiopatia ischemică este cea mai evidentă;

— reducerea morbidității și mortalității prin scăderea ponderală.

B. ACȚIUNILE PROGRAMULUI PROFILACTIC ÎN OBEZITATE

În funcție de diferențierea cronologică a obiectivelor, acțiunile care vizează profilaxia obezității se împart în: profilaxia primară, secundară și terțiară (fig. II.6.1.).

— *Profilaxia primară* are drept scop depistarea, ameliorarea sau suprimarea factorilor de risc obezogen. Noi defalcăm această etapă profilactică în:

— profilaxia primară precoce, care cuprinde depistarea, ameliorarea sau suprimarea cauzelor factorilor de risc obezogen:

— profilaxia primară propriu-zisă, care vizează depistarea, ameliorarea și suprimarea factorilor de risc obezogen.

Scanned with OKEN Scanner

— *Profilaxia secundară* cuprinde depistarea activă și precoce a obezității, cît și tratarea ei.

— *Profilaxia terțiară* se adresează complicațiilor și asociațiilor morbide ale obezității (Cap. II.4), care trebuie depistate precoce și tratate.

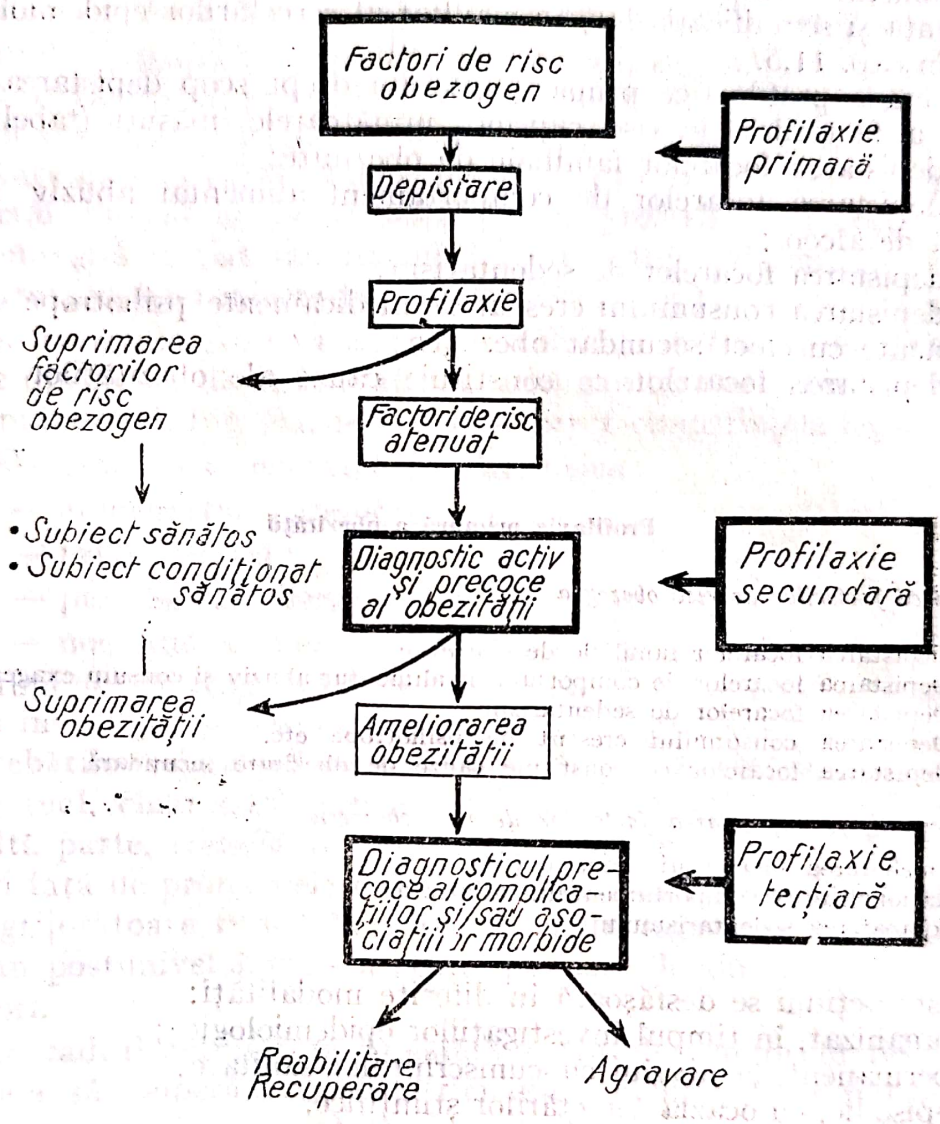


Fig. II.6.1. — Profilaxia primară, secundară și terțiară în obezitate.

Eficiența unei etape determină amploarea acțiunilor din etapa următoare. Este aproape imposibil de realizat o profilaxie total eficientă într-o etapă, așa încît prezența etapei următoare este obligatorie.

Reușita și buna desfășurare a programului profilaxiei obezității rezultă din conjugarea eforturilor medicale cu angajarea politico-organizatorică locală, cît și cu factorii socio-familiali. În felul acesta, realizarea programului profilactic depinde în ultimă instanță de relația medici-populație, influențată direct de politica sanitară națională (1).

II.6.2. PROFILAXIA PRIMARĂ A OBEZITĂȚII

A. DEPISTAREA FACOTRILOR DE RISC OBEZOGEN

Enumerarea factorilor de risc obezogen a fost făcută în Cap. II.2.4, iar importanța și semnificația lor, ca rezultat al cercetărilor epidemiologice, este redată în cap. 11.5.

Acțiunile profilactice primare, care au drept scop depistarea activă și precoce a factorilor de risc cuprind următoarele măsuri (tabelul II.6.1):

— depistarea focarelor familiale de obezitate;
— depistarea focarelor de comportament alimentar abuziv și consum exagerat de alcool;
— depistarea focarelor de sedentarism;
— depistarea consumului crescut de medicamente psihotrope sau a altor medicamente cu efect secundar obezogen;
— depistarea focarelor ce constituie cauze ale obezităților secundare.

Tabelul II.6.1

Profilaxia primară a obezității

I. *Depistarea factorilor de risc obezogen*

1. Depistarea focarelor familiale de obezitate
2. Depistarea focarelor de comportament alimentar abuziv și consum exagerat de alcool
3. Depistarea focarelor de sedentarism
4. Depistarea consumului crescut de psihotrope etc.
5. Depistarea focarelor ce constituie cauze de obezitate secundară

II. *Ameliorarea și suprimarea factorilor de risc obezogen*

1. Ameliorarea factorului genetic (?)
2. Raționalizarea comportamentului alimentar
3. Combaterea sedentarismului

Aceste acțiuni se desfășoară în diferite modalități:

— organizat, în timpul investigațiilor epidemiologice;
— permanent, la nivelul cirscumscripțiilor sanitare;
— episodic, cu ocazia cercetărilor științifice.

În mod neîndoielnic, ideal ar fi ca depistarea factorilor de risc obezogen să constituie o preocupare permanentă a oricărui eșalon organizatoric și operativ medical.

Deși în Cap. II.2.4. lista factorilor de risc obezogen este foarte lungă, în resistematizarea noastră factorii de risc propriu-ziși rămîn cei descriși anterior. Ceilalți sînt cuprinși sub denumirea de ,,cauze ale factorilor de risc obezogen'' sau ,,factorii de risc ai factorilor de risc obezogen''.

Așadar, în fața oricărui subiect la care se depistează factori de risc obezogen, se va detalia acțiunea profilactică prin:

— Investigarea motivației comportamentului alimentar abuziv și a consumului de alcool. Se va avea în vedere că de multe ori subiectul,

Scanned with OKEN Scanner

chiar dacă recunoaște abuzurile alimentare, nu le poate motiva. Trebuie să admitem că acest lucru este dificil chiar și pentru un medic. Oricum, se vor „căuta" *stress*-urile sau condițiile stressante: conflicte psihice familiale, profesionale, sociale, doliu, divorț, accidente, schimbarea locului de muncă, a domiciliului, modificări în ritmul vieții: căsătorie, încadrarea în profesiune etc. De asemenea, se va investiga accesibilitatea și disponibilitatea de alimente și/sau alcool (condițiile socio-economice).

— Analiza cauzelor sedentarismului. Adesea, subiectul nici nu este conștient de faptul că sedentarismul este nociv și, ca atare, nu știe că de fapt și el este sedentar. După demonstrarea importanței acestui factor, se vor căuta cu insistență cauzele posibile: „criza de timp", comoditatea, disconfortul produs de activitatea fizică, profesii „sedentare", imobilizarea prelungită la pat sau repausul relativ prelungit impus de anumite boli (fracturi, infarct miocardic, tromboflebite etc.).

— Se va sonda și se va aprecia nivelul de instruire, de cultură și de pregătire din punct de vedere al educației sanitare al subiectului sau grupului populațional. Întrebările vor viza direct cunoștințele legate de:

— greutatea „normală" și obezitatea;
— alimentația rațională;
— rația calorică;
— puterea calorigenă a unor alimente;
— nocivitatea obezității.

În funcție de răspunsuri, se va stabili nivelul educației sanitare al grupului investigat și ceea ce este de făcut în continuare.

Întrebările trebuie adresate și unor obezi „elevați" din punct de vedere intelectual, chiar dacă aceasta ar putea leza anumite susceptibilități. Pe de altă parte, trebuie să recunoaștem că mulți medici sînt extrem de deficitari față de problemele nutriției și obezității. Cauzele acestei stări de lucru îngrijorătoare rezidă în grave anomalii legate de instruirea universitară sau postuniversitară - aspecte pe care le-am semnalat de nenumărate ori.

— În cadrul acțiunii de depistare a cauzelor factorilor de risc obezogen trebuie să cooperăm cu obstetricianul și pediatrul. Primul ne va ajuta să depistăm cauzele alimentației excedentare a gravidei și lăuzei, iar cel de al doilea va face același lucru în cazul sugarului și apoi a copilului de vîrstă mai avansată. Dacă în pedagogie se vorbește - și pe bună dreptate - „educația educatorului" atunci și în acest sector al activității medicale sîntem îndreptățiți să spunem că este necesară „educația sanitară a medicului". Temeiul afirmației noastre dure este dat de constatările sistematice făcute cu prilejul dialogului purtat cu obstetricieni și pediatri. Marea majoritate a acestora recomandă în continuare respectarea unor norme alimentare care s-au dovedit a fi nerafionale atît pentru mamă, cît și pentru copil.

Scanned with OKEN Scanner

B. AMELIORAREA ŞI SUPRIMAREA FACTORILOR DE RISC OBEZOGEN

Această etapă profilactică este de o mare compexitate şi delicateţe, deoarece prin măsurile preconizate medicul pătrunde în intimitatea vieţii cotidiene, întrerupînd adesea stereotipia unor practici fără de care subiectul sau viitorul obez se vede frustrat de „plăcerile vieţii".

a. *Factorul genetic* nu poate fi suprimat sau ameliorat prin intermediul sfatului genetic, deoarece în nici o ţară nu există o codificare în acest sens. Ar fi complet nefondat să interzicem căsătoria între doi tineri obezi. Vom substitui această recomandare cu sfaturi legate de terapia energică a obezităţii.

b. *Raţionalizarea comportamentului alimentar* abuziv se poate obţine prin:

— îndepărtarea cauzelor sale atunci cînd se cunosc şi cînd acest lucru este posibil;

— efectuarea unei acţiuni de educaţie sanitară energică, persistentă, în care se vor utiliza toate mijloacele de „mass media". Se va adresa în special grupelor populaţionale unde factorii de risc au o prevalenţă crescută.

c. *Combaterea sedentarismului* se va face prin:

— îndepărtarea cauzelor şi a factorilor favorizanţi ai acestuia;

— utilizarea tuturor mijloacelor de „mass media" pentru a asigura penetranţa educaţiei sanitare antisedentarism;

— organizarea unor acţiuni de masă în care largi grupuri populaţionale să fie antrenate în realizarea unui regim crescut de activitate fizică.

Acest ultim aspect merită un comentariu aparte, datorită importanţei sale deosebite. Trebuie precizat faptul că măsurile preconizate în domeniul educaţiei fizice a maselor nu se vor confunda cu sportul de performanţă. TEPLY (cit.de7) conferă activităţii sportive a maselor următoarele calităţi şi sarcini:

— asigură o odihnă activă;

— dezvoltă şi menţine pregătirea fizică, întărind prin aceasta sănătatea;

— compensează sedentarismul;

— constituie un mijloc şi o latură decentă şi amuzantă a vieţii sociale;

— creşte randamentul în muncă.

Activitatea sportivă de mase se desfăşoară organizat. În ţara noastră, datorită Documentelor de partid şi de stat, şi a înfiinţării marii competiţii „Daciada", sportul de mase a luat o amploare extraordinară apropiindu-se de cea de performanţă. Preocupări similare sînt şi în alte ţări (7). În Elveţia, se desfăşoară, din anul 1966, o cursă de 100 km distanţă, care trebuie parcursă în maximum 24 ore. În Olanda, tradiţia datează din 1908, de cînd au loc curse de mers de patru zile, în intervalul respectiv parcurgîndu-se 120—140 km. La Boston, se desfăşoară un maraton care se bucură de un mare succes. În ţările scandinave, competiţiile de iarnă pentru schiorii amatori sînt extrem de răspîndite; în S.U.A. este practicat „jogging"-ul.

Scanned with OKEN Scanner

Recomandăm, pentru țara noastră, practicarea individuală sau organizată, în colectiv, a următoarelor forme de educație fizică :

— drumeția ;
— marșul ;
— alergarea ;
— înotul ;
— gimnastica în producție ;
— patinajul ;
— schiul ;
— canotajul ;
— oricare formă de joc sportiv.

Toate acestea vor fi completate cu gimnastica individuală, care nu se va efectua numai dimineața, ci și în cursul zilei sau seara.

Toate formele de activitate sportivă trebuie practicate sistematic, cu multă regularitate și toată viața. Desigur că vîrsta își spune cuvîntul și aici. Dacă, de exemplu, un tînăr de 30 de ani, fost sportiv de performanță, își permite să facă zilnic cros o oră, tot el, peste 10 ani, va combina crosul cu marșul și apoi după vîrsta de 50 ani cu drumeția. Totuși, nu se pot stabili reguli precise. Regimul de activitate fizică depinde de antrenamentul anterior, care conferă rezistența organismului. Cunoaștem un grup de universitari, care practică cu regularitate înotul ; zilnic, în fiecare dimineață, ei parcurg variate distanțe, care nu sînt direct proporționale cu vîrsta, ci cu antrenamentul. „Campionul" grupului este un profesor — șef de clinică chirurgicală - și nu asistenții care privesc neputincioși la performanța „fizică" a maestrului.

În continuare, vom da cîteva exemple concrete pentru profilaxia primară precoce, urmată de profilaxia primară propriu-zisă.

— Este deosebit de limpede că în anumite profesii consumul caloric poate fi depășit cu multă ușurință și pe nesimțite. Așa este cazul cu lucrătorii din alimentația publică - în special bucătarii - , cu cei ce își desfășoară activitatea la abator, în carmangerii, fabrici de bomboane etc. Un instructaj ferm al noilor angajați sau o educație sanitară permanentă a muncitorilor mai vechi este de cele mai multe ori salutară. Se va arăta cu acest prilej, în mod cît se poate de convingător, care este finalitatea consumului exagerat de grăsimi, carne, dulciuri etc. Este deosebit de util ca în secțiile respective să existe cu caracter permanent forme de educație sanitară vizuale : panouri, pliante. Se realizează astfel profilaxia primară precoce, deoarece se depistează și se combat cauzele patoalimentației excedentare.

— Un alt exemplu se referă la sportivii de performanță, care abandonează activitatea competițională. Efectuarea unei educații sanitare înainte de abandon poate preveni obezitatea fostului sportiv, realizînd profilaxie primară precoce. Explicîndu-i-se că suprimarea bruscă a regimului hipercinematozic fără o reducere corespunzătoare a normei calorice este extrem de nocivă, el va înțelege perfect perspectivele sale biologice. În mod neîndoielnic, un om rațional se va conforma rigorilor impuse de circumstanța respectivă. Tot în domeniul sedentarismului, remarcăm că foarte mulți subiecți se lamentează sau explică scăderea regimului lor de

activitate fizică prin ,,criza de timp". Le sugerăm doar atît : să coboare din autobuz cu trei sau patru staţii mai înainte atît dimineaţa, cît şi la înapoierea de la locul de muncă. Vor realiza dintr-odată un regim de mers de 30' zilnic. Cei care se deplasează la locul de muncă cu autoturismul să încerce să-l parcheze, nu în parcajul instituţiei, ci mai departe sau pur şi simplu să nu utilizeze maşina în acest scop. La început va fi greu, deoarece comoditatea domină de multe ori raţiunea. Beneficiul acestei schimbări de comportament cinematozic este însă imens.

— Prin colaborarea nutriţionist-obstetrician-pediatru, se realizează o altă formă a profilaxiei primare precoce, deoarece se depistează şi se ameliorează cauzele mai multor factori de risc obezogen apăruţi ,,în timpul" şi ,,după sarcină", legaţi de viitorul mamei şi al copilului. În acest sens, apare ca deosebit de utilă efectuarea educaţiei alimentare a părinţilor, cu cîteva precizări pe care le menţionăm mai jos.

— Alimentaţia sugarului trebuie efectuată după norme strict ştiinţifice, în care părintele - în special mama -, este cea care în ultimă instanţă decide nivelul caloric şi calitativ al hranei. Pentru a exemplifica afirmaţia noastră reluăm unele fapte expuse în cap. II.2. Astfel dacă fiecare strigăt sau plîns al sugarului este oprit de către părinţi printr-un surplus de hrană, se realizează supranutriţia, care va fixa ,,set-point"-ul la un nivel ridicat, aşa încît în momentul în care actul alimentar devine voluntar copilul se va nutri hipercaloric. Aceste noţiuni trebuie adoptate şi explicate clar tuturor obstetricienilor, pediatrilor şi mai ales părinţilor.

— Alimentaţia copilului preşcolar şi şcolar sau a adultului tînăr nu trebuie să fie un scop în sine. Primii ani de viaţă sînt decisivi în formarea comportamentnl alimentar, care odată devenit abuziv este foarte greu de remodelat. Aşa încît în primul rînd părinţii, apoi medicul şcolar sau pediatrul vor depune o intensă activitate de instruire în acest sens. Copilul nu trebuie stimulat la consumul glucidelor rafinate, care nu este bine să se găsească în casă şi în orice caz să nu se afle în locuri uşor accesibile pentru copil.

— Educaţia sanitară a copilului, desfăşurată pe axul ,,medic-părinţi", nu se referă numai la aspectele nutriţiei, ci şi la regimul de activitate fizică. Orice tendinţă de inactivitate fizică trebuie combătută în primul rînd de către părinţi. Cu atît mai mult este de condamnat atitudinea acelora care îşi sechestrează copiii în casă pentru nesfîrşite ore de lectură sau ,,şedere" în faţa programelor de televiziune.

— Aceste măsuri, preconizate în cadrul programului de educaţie sanitară a copilului şi părinţilor, vor fi aplicate mai ales în familiile în care există obezitate, vicii culinare, comportament alimentar abuziv. Exemplul personal este în acest caz - ca şi în multe alte circumstanţe - extrem de eficient. Dacă copilul îşi vede părintele alimentîndu-se cumpătat şi efectuînd o activitate fizică cu regularitate, este imposibil ca într-un viitor apropiat să nu se înscrie şi el pe o astfel de conduită raţională. Cunoaştem însă familii elevate din punct de vedere intelectual unde părinţii - exemple de gurmanzi - îşi terorizează copiii prin restricţii alimentare, care dealtfel

Scanned with OKEN Scanner

sînt justificate. Își pun ei oare întrebarea - ce gîndește copilul care privește smerit și surprins la părintele cu care stă la masă și care îi fixează normele alimentației raționale prin limitarea sau interzicerea unor alimente în timp ce el - părintele - consumă pantagruelic tot ce este comestibil?

Eroarea este și mai mare cînd copilul, descendent din părinți obezi asistă la excese gastronomice și are acces nelimitat la prăjituri, bomboane etc., sau mai tîrziu la alcool. Sau, în ce măsură este educativ peisajul dominical cînd familia se deplasează cu automobilul „în aer liber" sau la „iarbă verde". Odată ajunși la destinație, preocuparea principală a părinților este îndestularea alimentară și apoi un somn „sănătos", la soare, nici vorbă fiind de activitate fizică. Aceștia confundă mișcarea automobilului cu propria lor mișcare. Falsă iluzie, total nepedagocică și nesănătoasă.

— Alimentația gravidei este o problemă veche, dar mereu nouă. Nouă pentru că, așa cum am arătat în capitolele anterioare, este clar demonstrată nocivitatea hipercalorismului sau a abuzului de glucide în perioada respectivă atît pentru mamă, cît și pentru făt. O creștere ponderală a gravidei cu peste 8-10 kg este un semnal de alarmă, fiind considerată ca o stare prediabetică sau preobezitate. Rolul obstetricianului și al medicului de circumscripție care asigură dispensarizarea gravidelor apare în acest contest extrem de important.

— Deși la prima vedere cooperarea cu psihiatrul în cadrul profilaxiei primare a obezității pare surprinzătoare, sîntem convinși că este foarte necesară. Astfel, în cabinetele de psihiatrie se prezintă bolnavii stressați, refulați etc. Ei sînt sau vor fi hiperfagi, aflîndu-se în faza de preobezitate. Este destul ca psihiatrul să recomande consum de psihotrope și putem fi siguri de instalarea obezității. Cît ar fi de ușor colegului nostru să aibă în vedere acest lucru - să prevină pe viitorul obez - eventual să coopereze cu nutriționistul - pentru realizarea unor restricții alimentare, internare și/sau să indice un regim crescut de activități fizice. Aceasta este de fapt profilaxia primară precoce.

Exemplele pot continua, dar ne oprim aici, considerînd că am cuprins întregul aspect al problemei. Rezumînd cele afirmate, recomandăm cu fermitate căutarea factorilor de risc obezogen și apoi înlăturarea lor. Unii sînt „detectabili", alții nu. Important este să nu considerăm un subiect hiperfagic și sedentar dar încă normoponderal ca fiind de nerecuperat din înscrierea sa pe săgeata ce indică obezitatea. Să luptăm pentru raționalizarea vieții lui prin ameliorarea sau suprimarea factorilor de risc obezogen și a cauzelor lor. Unii dintre ei sînt „ameliorabili", alții nu. În prima categorie intră de exemplu sedentarismul omului comod, în cea de a doua categorie ne gîndim la hiperfagia ce apare la un subiect stressat de un deces în familie. Să căutăm acele „cauze" și/sau „factori" ascunși ai obezității, care de multe ori compromit eficiența atît a profilaxiei, cît și a terapiei bolii.

Scanned with OKEN Scanner

II.6.3. PROFILAXIA SECUNDARĂ A OBEZITĂȚII

A. DEPISTAREA ACTIVĂ A OBEZITĂȚII

Depistarea activă a obezității este o acțiune complexă, care necesită angajarea mai multor factori : medicali, organizatorici, socio-culturali și familiali. În accepțiunea sincronizării acestora, se ridică două probleme (tabelul II.6.2) :

— metodologia acțiunii de depistare : „cum depistăm ?"

— obiectivele acțiunii de depistare „unde depistăm" ? „pe cine investigăm" ? „pe cine depistăm" ?

Tabelul II.6.2

Profilaxia secundară a obezității

I. *Depistarea activă a obezității*

1. Cum depistăm
   - a — investigații epidemiologice cu obiective multiple,
   - b — control medical preventiv, periodic, la angajare, la încorporare etc.,
   - c — examen medical în circumscripții, policlinici, spitale, clinici etc.,
   - d — în familie.

2. Unde depistăm

În focarele notate în tabelul II.6.1.

II. *Tratamentul precoce al obezității*

a. METODOLOGIA ACȚIUNII DE DEPISTARE

Depistarea activă a obezității se face prin următoarele acțiuni :

— investigații epidemiologice, de regulă cu obiective multiple ;

— controlul medical preventiv, periodic, la angajare, la încorporare etc. ;

— examenul medical în circumscripții, policlinici, spitale și clinici ;

— în familie.

În toate cele patru circumstanțe, metoda de lucru este măsurarea greutății corporale și înălțimii. Valorile vor fi raportate apoi la tabelele standard sau vor fi introduse în formule.

Deși depistarea activă a obezității ar trebui să fie facilă, ea se prezintă — așa cum am arătat — ca o acțiune complexă. Cauza principală este lipsa unui nivel corespunzător al educației sanitare și, ca atare, în loc să asistăm la un flux unidirecțional :

populație care se autodepistează
↓
medic

constatăm un flux invers :

medic și echipă de investigare
↓
populație investigată

Reproşurile care le facem din punctul de vedere al depistării active a obezităţii se adresează atît medicilor, cît şi populaţiei.

Medicii sînt răspunzători direct de omiterea aproape cu regularitate a evaluării greutăţii corporale în cadrul examenului medical. Aceasta se întîmplă nu numai la nivelul circumscripţiei, ci şi în policlinici, clinici sau spitale. Adeseori se constată lipsa din foaia de observaţie a bolnavului a datelor referitoare la greutate şi înălţime. Sau — chiar dacă acestea sînt notate — nu se menţionează ,,obezitatea" în diagnosticul bolnavilor care prezintă surplus de greutate.

Populaţia investigată este adesea necooperantă, fenomen constant chiar şi la grupurile conştiente de nocivitatea obezităţii. Autoobservarea aproape că lipseşte. Ce uşor ar fi ca fiecare adult sau copil să se cîntărească de cîteva ori pe an şi apoi dacă este cazul, să se adreseze medicului. Este lesne de înţeles că nu trebuie să lipsească cîntarul din nici o casă. Aceasta este una din măsurile înţelepciunii, a previzibilităţii, în ultimă instanţă este un simbol al simţului de autoconservare. Unii spun că ,,prezenţa cîntarului este un veritabil act de cultură", noi adăugăm că ,,prezenţa cîntarului este un act de cultură în casa omului sănătos şi un instrument medical pentru obezi, diabetici, hiperlipoproteinemici şi aterosclerotici" (2).

b. OBIECTIVELE DEPISTĂRII

Ideal este ca întreaga populaţie a ţării să fie evaluată sub raportul greutăţii corporale. Sîntem convinşi nu numai de justeţea acestei orientări, dar şi de faptul că ea va fi realizată. Pînă atunci, recomandăm investigarea prioritară a următoarelor grupe populaţionale:

— familia unui obez nou depistat;
— focarele de patoalimentaţie excedentară;
— bolnavii care sînt pasibili de apariţia obezităţii secundare.

Precizăm că depistarea unui obez nu este similară cu diagnosticul obezităţii, care, aşa cum am arătat, presupune mai multe etape de investigare. Din acest motiv, simpla constatare a unui plus ponderal, chiar dacă ne permite etichetarea obezităţii, ne obligă la investigarea complexă a bolnavului. Este inacceptabilă conduita conform căreia imediat ce bolnavul este cîntărit — în timp ce acesta se îmbracă — medicul sau asistenta medicală să-i adreseze fugitiv cîteva sfaturi legate de restricţiile alimentare : ,,să nu mănînci dulciuri, pîine şi grăsimi", ,,nu consuma alcool", ,,să mergi cît mai mult pe jos". Această conduită este punctul de plecare al viitoarelor insuccese terapeutice.

B. TRATAMENTUL PRECOCE AL OBEZITĂŢII

Este inutil să mai subliniem necesitatea instituirii cît mai precoce posibil a tratamentului obezităţii, care va avea efecte benefice asupra bolnavului din mai multe puncte de vedere:

— îi ameliorează condiţia estetică;
— previne instalarea complicaţiilor şi/sau asociaţiilor morbide;

— crește capacitatea de efort și de muncă;
— îi ameliorează condiția biologică.

II.6.4. PROFILAXIA TERȚIARĂ A OBEZITĂȚII

Profilaxia terțiară a obezității se referă la:
— depistarea precoce a complicațiilor și/sau asociațiilor morbide;
— instituirea precoce a tratamentului acestora.

Prin obiectivele sale, această etapă depășește cadrul propriu-zis al obezității.

BIBLIOGRAFIE

1. MINCU I., HÂNCU N. — Lipidologie clinică, Dislipidemiile (vol. I), Edit. medicală, București, 1976.
2. MINCU I., HÂNCU N. — Boli cronice degenerative: Obezitatea, diabetul zaharat, colesterolul și ateroscleroza, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
3. MINCU I., HÂNCU N. — Bolile metabolice în practica medicală, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
4. BRAY G. — The Obese Patient, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1976.
5. GRIES F. A., BERCHTOLD P., BERGER M. — Adipositas, Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1976.
6. PAVEL I., SDROBICI D. — Obezitatea: boală cu extindere în masă, Edit. Acad. R. S. R., București, 1970.

BUIAC D. — Mers + alergare = sănătate, Edit. Sport-Turism, București, 1978.
BJÖRNTORP P. — *J. Clin. Endocr.*, 1976, 5, 2, 431.

II.7. TRATAMENTUL OBEZITĂȚII

II.7.1. GENERALITĂȚI, PROBLEMATICA TERAPIEI OBEZITĂȚII

Terapia obezității este de interes general, medical și extramedical, explicat prin:

— creșterea neobișnuită a frecvenței și agresivității bolii;

— posibilitatea ameliorării aterosclerozei și manifestărilor sale clinice prin scăderea ponderală (1 — 7);

— ameliorarea condiției estetice și a capacității de muncă a bolnavului.

Scopul terapiei obezității este reducerea ponderală pînă la greutatea ideală sau cît mai aproape de aceasta și menținerea acestei greutăți în condiții de activitate cotidiană practic nemodificate.

Obiectivul major terapeutic a fost amintit: ameliorarea morbidității și mortalității prin ateroscleroză și/ sau altor asociații morbide, alături de îmbunătățirea condiției biologice, estetice și ergometrice a bolnavului.

Principiul terapeutic fundamental în obezitate este transformarea bilanțului energetic pozitiv într-unul negativ (1 — 7, 8, 9, 12, 13);

$$Ei \pm \triangle Ep < Ec$$

Metodele terapeutice utilizate pentru realizarea acestui deziderat sînt:

— raționalizarea comportamentului alimentar;

— creșterea regimului de activitate fizică;

— utilizarea unor medicamente anorexigene;

— terapia comportamentală;

— psihoterapia;

— tratamentul chirurgical.

Adaptarea metodologiei adecvate depinde de:

— diagnosticul complet al obezității, complicațiilor și/ sau asociațiilor morbide (fig. II.3.11);

— încercări anterioare de tratament și eficiența lor;

— acceptarea de către bolnav a măsurilor terapeutice;

— posibilitățile concrete ale bolnavului de a efectua tratamentul.

Scanned with OKEN Scanner

Eşalonarea, în principiu, a metodelor se face astfel:

— în mod obligatoriu se începe cu dietoterapia, întărită prin psihoterapie şi creşterea regimului de activitate fizică;

— utilizarea medicaţiei anorexigene nu este o regulă, fiind doar episodică şi rezervată anumitor cazuri;

— terapia comportamentală este mai rar folosită;

— în mod excepţional, se recurge la intervenţia chirurgicală.

„Slăbirea" unui obez este un act mult mai dificil decît apare la prima vedere. Dacă s-a reţinut pluralitatea factorilor patogenetici şi în special faptul că obezitatea nu este similară întotdeauna cu patoalimentaţia excedentară, postulatul enunţat mai sus capătă caracter de lege.

De la început, dorim să subliniem necesitatea cooperării strînse dintre medic şi bolnav, necesară atît pentru stabilirea unui diagnostic complet, cît şi pentru urmărirea eficienţei terapeutice (2).

Medicul, împreună cu bolnavul şi, eventual, cu familia acestuia, vor analiza factorii care au provocat vicierea comportamentului alimentar. Obezul, colaborînd cu medicul, îi uşurează sarcina acestuia, de fapt ajutîndu-se pe sine. El va trebui să-i furnizeze medicului date legate de modul de viaţă, de muncă, de anumite „intimităţi", să-şi recunoască bucuriile care-l satisfac sau necazurile care îl frămîntă. În decurs de cîteva zile, medicul va reuşi să întocmească un bilanţ al stării lui de boală sau de sănătate. În continuare, i se va explica clar bolnavului cum a devenit obez. Apoi, medicul decide programul terapeutic, pe care îl explică obezului şi, împreună, modifică anumite date în funcţie de posibilităţile de realizare. În final, bolnavul va trebui să consimtă la măsurile terapeutice; fără acceptarea sa, tratamentul, care necesită un efort considerabil şi de lungă durată, nu poate da un rezultat bun. În continuare, medicul va explica bolnavului obez că slăbirea este un proces greoi, întrerupt de perioade staţionare, care nu trebuie să-l descurajeze. Bolnavul nu trebuie să-şi facă iluzii inutile în speranţa unor performanţe imposibil de realizat.

II.7 2. TRATAMENTUL DIETETIC

A. PRINCIPII GENERALE

Indiferent de modalitatea patogenetică de realizare a obezităţii, baza terapeutică eficace este tratamentul dietetic. Chiar şi în obezităţile secundare, dieta restrictivă este componenta majoră a măsurilor terapeutice, deoarece, indiferent de cauză, ele nu se instalează decît ca urmare a unui aport caloric excedentar (1 — 7).

De-a lungul anilor s-au încercat diferite tipuri de diete. Multe din ele s-au dovedit a fi neştiinţifice, deşi unii medici continuă să le recomande. Se consideră astăzi că tratamentul dietetic al obezităţii trebuie strict individualizat, iar dieta hipocalorică nu trebuie să provoace un dezechilibru nutritiv. Nu se mai admit dietele unilaterale (glucidice, lipidice, protidice, zero calorii etc.).

Scanned with OKEN Scanner

a. APORTUL CALORIC ALIMENTAR ŞI COMPOZIŢIA DIETEI ÎN TERAPIA OBEZITĂŢII

Aportul caloric alimentar în tratamentul obezității va fi de 1 200 — 1 300 Kcal./24 ore, dar se poate scădea pînă la 400 — 800 Kcal./zi sau chiar mai puțin, recurgîndu-se în mod excepțional și pentru perioade foarte scurte la postul absolut.

a.1. ALIMENTE PERMISE ÎN CADRUL REGIMULUI HIPOCALORIC (1—7)

Într-un regim hipocaloric, sînt permise următoarele alimente:
— laptele smîntînit, iaurtul degresat, brînza de vaci dietetică, urda;
— carnea slabă de vacă, vițel, miel, pasăre (pui);
— peștele slab de rîu (șalău, știucă, lin);
— ouăle fierte tari, albușul de ou;
— legume: ciuperci, roșii, ridichi, andive, salată verde, ardei grași, castraveți, conopidă, spanac, lobodă, dovlecei, varză albă, fasole verde (preparate ca salate sau fierte înăbușit, sau ca sote de legume);
— fructe: mere crețești, lămîi, grape-fruit, portocale, mandarine, pepene verde, coacăze, fragi, afine, vișine, cireșe timpurii ș. a. (crude, ca salate de fructe, coapte sau sub formă de compoturi cu zaharină).
— băuturi: sifon, sucuri de legume și de fructe, lapte ecremat;
— sarea, în medie 5 — 8 g/zi.

Lichidele se permit în cantități de cel puțin $1^1/_2$ l apă pe zi. Orice restricție de lichide diminuează diureza și provoacă acumularea de reziduuri în organism.

a.2. ALIMENTE INTERZISE ÎN CADRUL REGIMULUI CALORIC (1—7)

Sînt interzise următoarele alimente:
— caşcavalul, schweitzer-ul, camembert-ul — în general toate brînzeturile grase și sărate — , laptele integral, iaurtul gras, brînza de vaci grasă;
— cărnurile grase, peștele gras, conservele de carne și de pește, afumăturile, mezelurile grase;
— pîinea și pastele făinoase în cantitate mare;
— ouăle prăjite;
— leguminoasele uscate, fasolea, mazărea, lintea, bobul;
— cartofii în cantitate mare;
— fructe: stafide, smochine, curmale, struguri, prune, ca și cele oleaginoase (alune, nuci, arahide).
— grăsimile: frișca, smîntîna, slănina, untura;
— sosurile cu rîntaș, cele cu grăsime multă, maioneza;
— supele și ciorbele grase, cele cu făinoase;
— dulciurile concentrate, cremele, aluaturile cu grăsime;
— lichide: băuturile îndulcite, siropurile, alcoolul, laptele integral, cafeaua, ceaiul rusesc;
— condimentele: oțet, ierburi aromate, mărar, pătrunjel, cimbru ș. a.

Se vor da 5 — 6 mese pe zi, asigurîndu-se astfel o metabolizare mai bună a caloriilor realizate, împiedicînd acumularea lor sub formă de țesut adipos.

Scanned with OKEN Scanner

În cura severă de slăbire sau în caz de constipație, se recomandă la salată 1 — 2 linguri de ulei de parafină, care va înlocui total sau parțial undelemnul (indicația este valabilă numai pentru un timp limitat, deoarece uleiul de parafină împiedică absorbția vitaminelor liposolubile).

a.3. RAȚIA PROTIDICĂ

Protidele trebuie administrate în dieta obezilor în cantitate de 1,2 — 1,5 g/kilocorp greutate ideală, datorită faptului că ele au o importantă valoare plastică, iar prin acțiunea lor dinamică specifică crescută stimulează ritmul metabolismului. În afară de aceasta, protidele au un efect de saționare important. Sînt de asemenea susceptibile să combată starea de astenie manifestată curent în cursul curei de slăbire. Pentru evitarea folosirii proteinelor în scopuri energetice este nevoie de o rație minimă de glucide (2 g pentru 1 g proteine), rație pe care chiar un regim restrictiv de 600 — 800 calorii o poate asigura cu prisosință.

a.4. RAȚIA LIPIDICĂ

În dieta obezului, lipidele sînt permise în cantitatea de 40 — 50 g/zi, rație în care este inclusă și grăsimea care intră în compoziția alimentelor cu conținut predominant proteic (carne, brînză, ouă).

Cu corectivele de mai sus, trebuie reținut faptul că o rație lipidică crescută nu înseamnă implicit o creștere a obezității. Acest lucru este valabil în cazurile în care se realizează o muncă fizică importantă.

a.5. RAȚIA GLUCIDICĂ

Dezechilibrul alimentar în sensul unui consum exagerat de glucide sub formă de dulciuri, făinoase, pîine etc. este factorul principal în constituirea obezității comune generalizate. Rolul nefast al glucidelor în alimentația obezului, chiar cînd rația calorică globală este scăzută, a fost demonstrat clinic și experimental. Determinarea coeficientului respirator la obezi a arătat că aceștia oxidează mai bine lipidele în comparație cu glucidele, fapt legat de tendința de depozitare a acestora din urmă în organismul lor.

Alimentația glucidică, mai ales cînd este vorba de dulciuri sau zaharuri concentrate, determină declanșarea apetitului prin inducerea unor modificări neurohormonale. În adevăr, obezului îi este foame atîta timp cît mănîncă dulciuri; odată suprimate acestea, foamea dispare. Apetitul exagerat produs prin ingestia de zaharuri este pus în legătură cu declanșarea secreției insulinice, urmată de manifestări hipoglicemice cu crize de bulimie. Faptul că manifestările hipoglicemice la obezi dispar după cura de slăbire, indică dependența lor de polifagie.

O altă modalitate de intervenție a glucidelor în sporirea excesului ponderal la obezi o constituie legătura acestora cu metabolismul hidroelectrolitic. Este dovedit că glucidele măresc retenția de apă, în timp ce regimurile bogate în grăsimi și hipocalorice au efect contrar.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste date sînt în măsură să convingă că, în *tratamentul obezității, nici un regim nu poate fi eficace dacă nu se înlătură cu desăvîrșire zahărul și dulciurile concentrate și dacă nu se limitează cu stricteţe făinoasele și pîinea.*

Restrîngerea dulciurilor se impune fără compromis, cînd vorbim de tratamentul obezității. Acest lucru este realizabil cu atît mai mult cu cît există date care arată că consumul alimentelor îndulcite în exces este chestiune de gust, nu de necesitatea reală.

În dieta pe care o propunem obezilor, glucidele reprezintă aproximativ 120 — 140 g și sînt provenite din salate, fructe, pîine (în cantitate redusă: 100 — 150 g/ 24 ore).

a.6. VITAMINELE

Regimul hipocaloric bogat în legume verzi și fructe acoperă cu prisosință nevoile de vitamine hidrosolubile ale obezului. În perioada cînd se aplică un regim foarte restrictiv (400 sau 600 calorii), se ridică problema suplimentării raţiei de vitamine, pentru a se evita fenomenele de carență, și aceasta cu atît mai mult cu cît lipoliza solicită sistemele enzimatice care au drept cofactori vitaminele din grupul B, în special vitaminele PP, B_2 și B_1. Cantitatea redusă de lipide admisă în raţie, inclusiv o cantitate mică de unt, asigură acoperirea nevoilor de vitamine liposolubile.

a.7. MINERALELE ȘI APA

Substanţele minerale necesare organismului sînt furnizate în cantitate satisfăcătoare de regimul hipocaloric cu proteine suficiente. Reducerea consumului de sare este recomandată atît pentru scăderea apetitului, cît și pentru diminuarea riscului de retenţie hidrică. În cazul prezenței manifestărilor cardiovasculare (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă), restrîngerea consumului de sare este și mai categorică. Apa și lichidele, în general, nu trebuie reduse, mai ales cînd consumul de sare este minim. *Nu vom recomanda consumul de băuturi alcoolice din cauza aportului caloric al alcoolului (7 cal./g) și pentru faptul că acesta stimulează apetitul, mai ales în faza de constituire a obezității.* Vom indica obezilor să nu bea în timpul meselor, întrucît un prînz uscat dă mai repede senzaţia de saturaţie.

a.8. ASPECTE GASTROTEHNICE. PRESCRIEREA DIETEI OBEZILOR

Stabilirea dietei unui obez este o problemă importantă, de care depinde în ultimă instanță eficacitatea curei de slăbire. Această dietă, păstrînd principiul *sine qua non* de a fi hipocalorică, trebuie să fie individualizată, adaptată la posibilităţile bolnavului și apropiată de obiceiurile sale alimentare. Chiar dacă dieta va avea temporar un caracter mai restrictiv, ea trebuie să se modifice progresiv către un regim echilibrat, *înţeles și acceptat de bolnav, susceptibil să fie menţinut timp îndelungat.* Conceput astfel, regimul obezului se va confunda în cele din urmă cu modul lui definitiv de alimentaţie. Problema tratamentului unei obezităţi este rezolvată numai atunci cînd obezul este

capabil să-şi regleze el însuşi regimul, să-l adapteze constituţiei sale şi programului său de lucru. Medicul are numai rolul de a-i da indicaţii de bază, de a-i explica raţiunea regimului, de a urmări eficacitatea dietei, de a susţine voinţa bolnavului.

Nu se poate prevedea cu exactitate în cît timp va ajunge obezul la o greutate convenabilă, după cum nu se poate prevedea, din tabele, greutatea la care se poate stabiliza un obez. În linii mari, aceasta este greutatea, care cu un regim hipocaloric respectat, nu se modifică decît cel puţin 1 kg pe lună şi cu care bolnavul se simte bine.

Conduita practică

Baza meselor o vor forma legumele şi fructele cu conţinut mic în glucide şi cu volum mare, susceptibil să umple stomacul voluminos al obezului şi să dea senzaţia de saţietate. Legumele vor fi consumate: a) crude, ca salate, salată verde, castraveţi, roşii, ardei graşi, ridichi, varză albă, varză roşie, vinete, ţelină, andive; b) soteuri-conopidă, dovlecei, bame, spanac, urzici, ştevie, sparanghel, fasole verde; c) sub formă de ghiveci, la care se va folosi ulei din raţia zilnică permisă. La salata de vinete se va folosi ulei din raţie sau lapte. Legumele se dau tăiate în bucăţi foarte mici sau rase pe răzătoare. Asezonarea salatelor se face cu oţet sau cu lămîie, cu ierburi aromatice: mărar, pătrunjel, cimbru, şi cu untdelemn la limitele raţiei permise (o lingură de supă plină cu ulei are circa 10 g).

În cura severă de slăbire şi în caz de constipaţie rebelă, se recomandă să se adauge la salată una-două linguri de ulei de parafină, care vor înlocui total sau parţial untdelemnul. Această recomandare se aplică un timp limitat, întrucît uleiul de parafină împiedică absorbţia vitaminelor liposolubile.

Unele legume cu conţinut mai mare de glucide, circa 10%, se vor prescrie în cantitate limitată. În această categorie sînt incluse': sfecla, ceapa, morcovul, cartofii (conţin 20% glucide); aceştia din urmă vor fi permişi într-o cantitate limitată, 1 — 2 bucăţi de mărime mijlocie înlocuind în acest caz o parte din pîine.

Fructele pot fi mîncate cu coajă, tăiate, rase, coapte, sau trecute prin maşina de tocat. Compotul de fructe va fi preparat cu zaharină.

Cerealele (ovăz, grîu, orz, orez) sînt indicate numai în prescripţii speciale şi se vor da de preferinţă nedecorticate (sub formă de fulgi). Pastele făinoase sînt contraindicate, ca şi dulciurile concentrate (mierea, dulceaţa, gemul, pelteaua, marmelada etc.).,

Pîinea se va consuma în cantitate limitată, maximum 60 — 80 g pe zi. Se preferă pîinea intermediară.

Carnea slabă de vită, viţel, pasăre, peştele slab se va da fiartă sau friptă pe grătar. Se admite şi şuncă slabă sau parizer. Raţia protidică se completează cu lapte degresat, iaurt, brînză de vaci, telemea desărată, urdă, ou răscopt.

În afară de condimentele vegetale permise, la asezonarea salatelor sau a soteurilor sînt interzise alte condimente care pot accentua apetitul, cum sînt: ardeiul iute, boiaua, muşeţelul, piperul, hreanul.

Scanned with OKEN Scanner

Supele se prepară din legume înnăbușite la abur timp de 5 — 10 minute sau din fulgi de cereale muiați o oră și trecuți printr-o sită fină. După aceea se adaugă iaurt sau lapte prins, pînă la obținerea consistenței dorite, și se asezonează după gust.

Băuturile recomandate sînt sucurile de fructe și de legume, neîndulcite, ceaiurile de măcieș, mentă, de coji de măr, sifonul.

Se vor prescrie 3 — 5 mese pe zi, amănunt de mare importanță în aplicarea regimului la obezi.

Micul dejun va fi obligatoriu, ca și intercalarea a una-două mese în cursul dimineții, compuse din fructe, brînză, iaurt sau o bucată de șuncă slabă. În felul acesta, obezul va fi mai puțin înfometat la masa de prînz. Toate cele trei mese principale trebuie să conțină salate sau fructe. Am amintit importanța unui bol alimentar voluminos pentru calmarea foamei, dar acest amănunt mai are și altă importanță. Se știe că tubul digestiv este unul dintre cei mai mari consumatori de energie din organism: secreția sucurilor digestive, digestia și absorbția intestinală, migrarea tranzitului necesită un important consum de energie. Citățm în acest sens un exemplu foarte sugestiv: oul crud nu stimulează în mod deosebit secrețiile digestive și nu declanșează unde peristaltice în nici o porțiune a tubului digestiv, astfel încît cele 80 de calorii ale oului vor fi folosite fără nici o pierdere; dacă însă oul este fiert tare, el va declanșa o secreție digestivă mare și o peristaltică intensă. În felul acesta, o parte din caloriile furnizate vor fi consumate pentru activitatea tubului digestiv și va fi redusă valoarea calorică utilizabilă.

a.9. EXEMPLE DE REGIMURI HIPOCALORICE ECHILIBRATE (1—7)

Regimuri de aproximativ 1 500 Kcal.

— *Regimul I*

Luni: Kcalorii: 1 550: — proteine — 97g
— lipide — 50 g
— glucide — 180 g

— Dimineața: — lapte 250 g
— miere 20 g
— pîine 30 g
— unt 5 g
— șuncă 50 g

— Ora 10: — fructe 200 g

— Prînz: — cremă de legume 300 ml
— pui fript 100 g
— salată de castraveți 100 g
— pîine 20 g
— fructe 100 g

— Ora 16: — iaurt 250 g
— biscuiți 30 g

— Seara: — sufle de pește
— lapte de pasăre

— *Regimul II*

Marți: Kcalorii: 1 546: — proteine — 95 g
— lipide — 46 g
— glucide — 190 g

— Dimineaţa: — lapte (250 ml) cu cacao
— zahăr 10 g
— pîine 30 g
— unt 5 g
— miere 30 g
— Ora 10: — cartofi copţi 100 g
— unt 10 g
— Prînz: — supă de legume 200 ml
— friptură la grătar 200 g
— sote de legume 100 g (ulei 5 g)
— gelatină de fructe 100 g (zahăr 5 g)
— Ora 16: — suc de fructe 150 g
— ou fiert 50 g
— Seara: — peşte rasol 150 g
— legume à la grecque 100 g (ulei 5 g)
— compot de fructe 200 ml (zahăr 20 g)

— *Regimul III*

Miercuri: Kcalorii: 1 577: — proteine — 95 g
— lipide — 53 g
— glucide — 180 g

— Dimineaţa: — ceai cu zahăr 15 g şi lămîie
— pîine 40 g
— unt 5 g
— telemea 50 g
— roşii 100 g
— Ora 10: — mere umplute cu brînză de vaci
— Prînz: — supă cu găluşte de griş
— musaca de dovlecei cu carne
— gelatină de fructe
— Ora 16: — cremă de ou
— Seara: — salată de crudităţi
— şniţel în pergament 100 g
— compot de fructe

— *Regimul IV*

Joi: Kcalorii: 1 554: — proteine — 95 g
— lipide — 50 g
— glucide — 181 g

— Dimineaţa: — lapte 250 ml
— pîine 30 g
— unt 5 g
— caşcaval 50 g
— roşii 100 g
— miere 20 g
— Ora 10: — ouă umplute cu brînză de vaci
— Prînz: — cremă de dovlecei
— pui cu roşii 100 g
— salată verde 100 g
— fructe 200 g
— Ora 16: — gelatină de suc de fructe 100 g
— Seara: — mămăliguţă (200 g) cu brînză (50 g) şi smîntînă (20 g)
— friptură (grătar) 100 g cu sote de legume 150 g
— fructe 150 g

— *Regimul V*

Vineri: Kcalorii: 1 566: — proteine — 90 g
— lipide — 58 g
— glucide — 171 g

— Dimineaţa: — cafea cu lapte 250 ml
— zahăr 10 g
— pîine 40 g
— unt 5 g
— şuncă 50 g
— Ora 10: — gelatină de brînză de vaci 50 g
— Prînz: — supă de pasăre cu fulgi de ou
— friptură de pasăre 100 g
— salată de castraveţi 100 g
— fructe 200 g
— Ora 16: — orez cu lapte 250 g
— Seara: — sufle de spanac
— muşchi tocat cu legume
— compot de fructe 200 ml

— *Regimul VI*

Sîmbătă: Kcalorii: 1 548: — proteine — 90 g
— lipide — 56 g
— glucide — 171 g

— Dimineaţa: — ceai cu zahăr (15 g) şi lămîie
— crenvurşti 100 g
— pîine 20 g
— Ora 10: — fructe 200 g
— Prînz: — ciorbă de roşii
— antricot (100 g) cu legume (150 g)
— gelatină de fructe 200 g
— Ora 16: — pastă de ou (50 g) cu pîine (20 g)
— Seara: — dovlecei umpluţi cu brînză de vaci
— peşte rasol 100 g
— sote de legume 100 g
— fructe 200 g

— *Regimul VII*

Duminică: Kcalorii: 1 559: — proteine — 97 g
— lipide — 55 g
— glucide — 164 g

— Dimineaţa: — lapte 250 ml
— pîine 20 g
— unt 5 g
— miere 30 g
— Ora 10: — omletă de albuş
— Prînz: — friptură (grătar) 150 g
— cartofi natur 150 g
— salată verde (sau de castraveţi) 100 g
— tartă cu fructe
— Ora 16: — iaurt
— biscuiţi de albuş 30 g
— Seara: — sufle de brînză de vaci 30 g
— mititei dietetici 50 g
— salată de crudităţi 100 g
— fructe 200 g

Regim de aproximativ 1000 Kcal.

— *Regimul VIII*

Dimineaţa:: — 200 g lapte (rece sau cald după gust)
Ora 10: — o chiflă (50 g) sau o felie de pîine (50 g), brînză de vaci dietetică (50 g) sau carne foarte slabă (50 g)

— Ora 13:
— salată de crudităţi din 200 g varză (albă sau roşie), ridichi (de lună sau negre), andive, salată verde, castraveţi, ardei graşi, ciuperci proaspete, conopidă, cu o linguriţă de ulei, lămîie sau oţet sau
— 1 farfurie de supă sau ciorbă preparată din aceleaşi cantităţi cu cele indicate pentru salată. Se pot înlocui unele legume cu spanac, lobodă, dovlecei ş.a.
— 100 g carne de vacă slabă, mînzat, pasăre, fiartă, friptă, tocată, înăbuşită sau 150 g peşte slab: stavrid, cod, ştiucă, şalău, congelat sau proaspăt (fiert, fript, la cuptor) sau 150 g brînză de vaci slabă;
— 1 măr (100 g)

— Seara:
— 150 g cartofi fierţi (înăbuşiţi) sau 200 g fasole verde preparată ca sote (sau dovlecei) cu 2 linguriţe de iaurt în loc de unt
— 100 g carne slabă fiartă sau 100 g peşte slab,
— 1 măr.

a.10. REGIMUL DE ZERO CALORII; POSTUL ABSOLUT SAU REGIMUL HIDRIC

Tehnică (2, 8, 9, 34)

— repaus sub strictă supraveghere medicală;
— suprimarea oricărui aport caloric;
— ingestie obligatorie a 1,2 — 2 l lichide pe zi sub formă de apă, ceai amar sau îndulcit cu zaharină;
— eventual administrarea de vitamine pe cale orală sau parenterală.

Indicaţii şi contraindicaţii

După un entuziasm inerent în faţa oricărei noi metode în terapia obezităţii, azi se indică regimul de zero calorii foarte rar sau chiar excepţional şi numai la marii obezi la care se exclude orice altă complicaţie şi/ sau asociaţie morbidă — exceptînd diabetul zaharat chimic şi hiperlipoproteinemia. În mod expres, se contraindică la ulceroşi, gutoşi şi obezi cu hiperuricemie, cardiaci decompensaţi (2, 8, 9, 16, 34).

Complicaţii

Complicaţiile care apar în timpul sau imediat după aplicarea acestui regim sînt:
— tulburări de ritm cardiac (9);
— hipotensiune ortostatică (9, 30);
— hiperuricemie cu declanşarea artralgiilor sau a unor veritabile crize gutoase (35);
— dismenoree (9);
— polinevrite (9);
— accidente hemoragice uneori fatale, datorită fibrinolizei acute (16, 36, 61).

Modificări metabolice

Regimul de înfometare produce în organism modificări pe toate liniile metabolice. Intensitatea lor variază în funcţie de durata regimului. Detalii

asupra acestui aspect au fost redate în volumul I al lucrării noastre. Revenim doar cu unele particularități clinicometabolice.

— Cetoacidoza metabolică se instalează după 2 — 3 zile, cînd se remarcă halena caracteristică și cetonuria, bolnavul devenind inapetent (60,63). Cetonemia plasmatică medie (acid acetilacetic și beta-hidroxibutiric) crește începînd cu zilele a doua și a treia, atingînd valori de 4,6 mM/l în ziua a 10-a (fig. II.7.1.). Nu există un paralelism între cetonurie și cetonemie (63). Cerce-

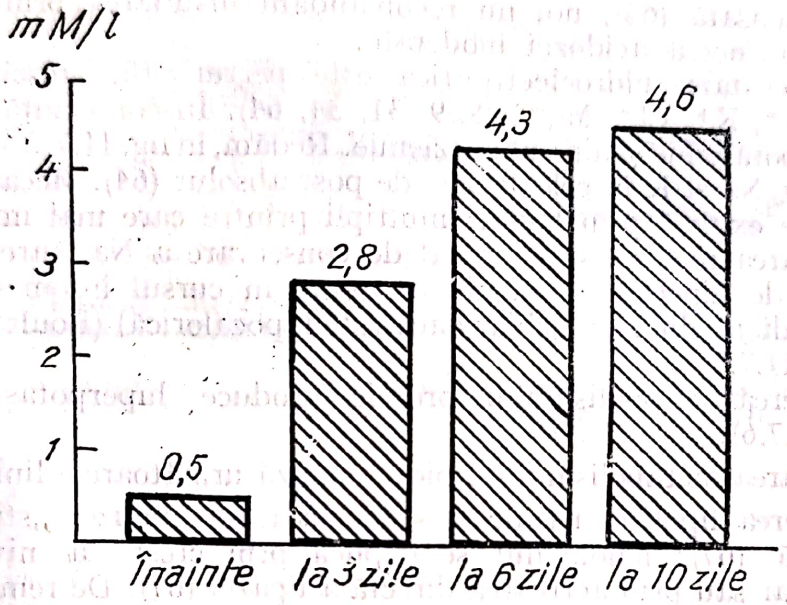


Fig. II.7.1. — Cetonemia plasmatică medie în cursul curei de slăbire (acid acetilacetic și acid beta-hidroxibutiric) (63).

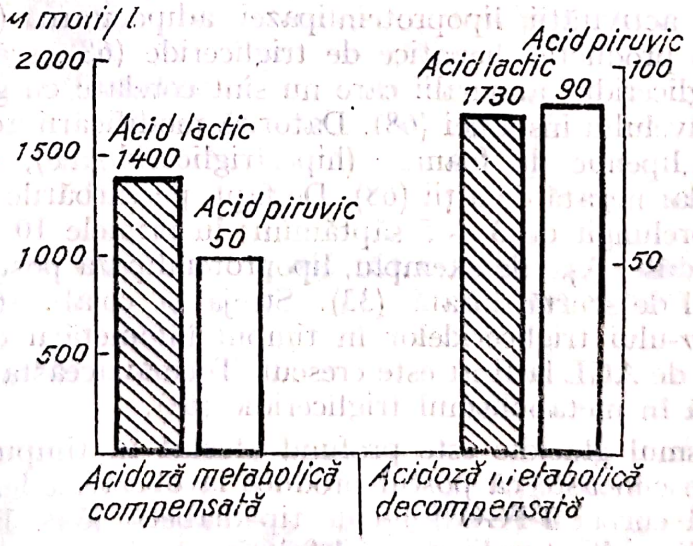


Fig. II.7.2. — Acidul lactic și piruvic în cazurile de tulburări minime (stînga) și marcate (dreapta) ale echilibrului acido-bazic (63).

tările noastre au evidențiat și o creștere moderată în ziua a 10-a a lactacidemiei (1 580 mmoli/l) și a piruvatemiei (60 mmoli/l). În fig. II.7.2, redăm valorile

acestor doi parametri în cadrul acidozelor metabolice compensate și decompensate, stări care se instalează în timpul regimului de zero calorii. Este posibil ca la producerea lor să participe și acizii lactic și piruvic (63). Pe plan clinic, cazurile de acidoză metabolică marcată au evoluat cu astenie, cefalee, grețuri, hipotensiune ortostatică, ameteli ceea ce a decis trecerea la regim hipocaloric. Deși bolnavii noștri, la care acidoza metabolică a devenit decompensată, au pierdut în greutate 8,2 kg în 10 zile, față de 5,2 kg la cei la care acidoza a rămas compensată (63), noi nu recomandăm instalarea primei stări. Este indicată menținerea acidozei moderate.

— Homeostazia hidroelectrolitică este perturbată, crescînd eliminarea urinară a Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{++} (8, 9, 31, 34, 64). În consecință, apar hiponatremie, hipopotasemie și hipomagneziemie. Redăm, în fig. II.7.3 — 6, eliminările și bilanțul de Na și K în cele 10 zile de post absolut (64). Mecanismul acestor perturbări se explică prin factori multipli printre care mai importanți sînt:

— alterarea mecanismului renal de conservare a Na, care la rîndul său este produs de hiperglucagonemia ce apare în cursul înfometării, fenomen inhibat de o dietă glucidică (chiar dacă este hipocalorică) (Boulter și colab. cit. de 64) (fig. II.7.7);

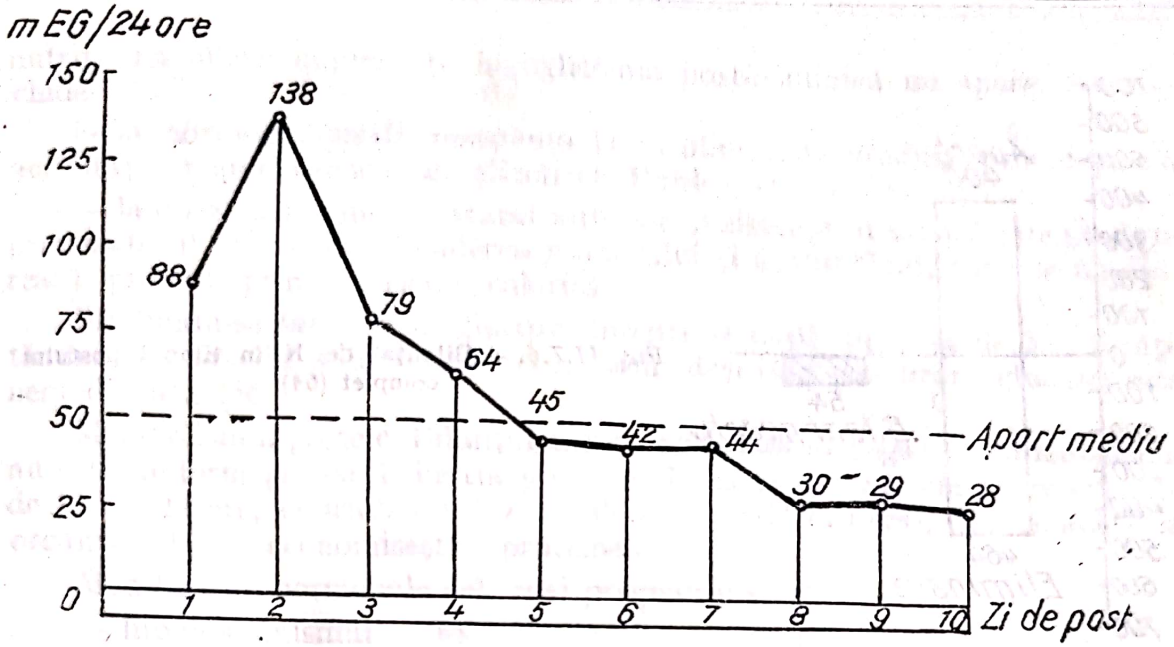
— creșterea catabolismului proteic produce hiperpotasiurie marcată (64) (fig. II.7.6).

Perturbarea metabolismului lipidic vizează următoarele linii:

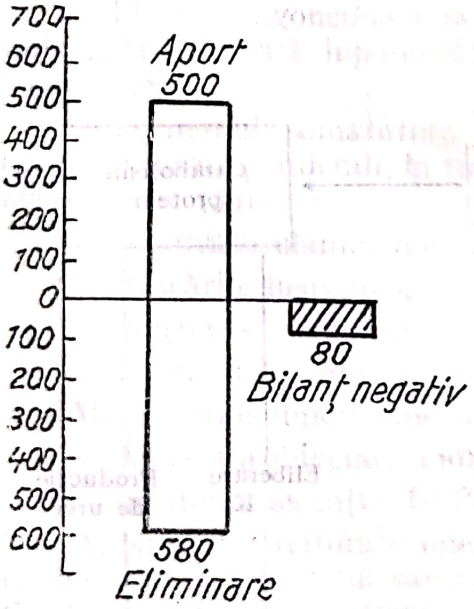
— creșterea lipolizei bazale și scăderea ratei lipolizei „stimulate" prin noradrenalină (67); fenomenul se explică prin creșterea nivelului cAMP intraadipocitar sau prin activarea directă a lipazei (67). De remarcat că noradrenalina scade cAPM, acțiune inhibată de fentalamina adăugată mediului de cultură (67);

— scăderea activității lipoproteinlipazei adipocitare (Hollenberg, cit. de 68), scăderea producției hepatice de trigliceride (68), scăderea marcată a *turnover*-ului trigliceridic, anomalii care nu sînt corelate cu gradul obezității, ci cu scăderea nivelului insulinei (68). Datorită modificării acestor parametri, apare așa-zisa „lipemie de foame" (hipertrigliceridemie), descrisă de unii autori (32, 33), dar negată de alții (68). De fapt, perturbările menționate apar doar în postul prelungit de 3 — 5 săptămîni; în primele 10 zile, modificările sînt destul de reduse. Așa, de exemplu, lipoproteinlipaza posthepatică nu este scăzută în postul de scurtă durată (33). Streja și colab. (68) consideră că scăderea *turnover*-ului trigliceridelor în timpul înfometării este paradoxală, deoarece afluxul de AGL la ficat este crescut. Tocmai aceasta relevă însă rolul jucat de insulină în metabolismul trigliceridic (68).

— Metabolismul glucidic este profund afectat în timpul dietei de zero calorii. Clasic, se cunoaște că postul produce la obezi scăderea toleranței la glucide, aspectul curbei TTGO fiind de tip diabetic (34). Explicația rezidă în scăderea insulinemiei. Studiindu-se TTGO și insulinemia la șase zile după instituirea dietei de zero calorii, la normoponderali și la obezi, s-a dovedit că scăderea toleranței la glucoză este mai pronunțată la normoponderali, corelativ cu hipoinsulinismul, care de asemenea este pronunțat comparativ cu obezii (58). Totodată, la normoponderalii înfometați, injectarea de insulină produce o hipoglicemie mult mai redusă ca intensitate comparativ cu subiecții

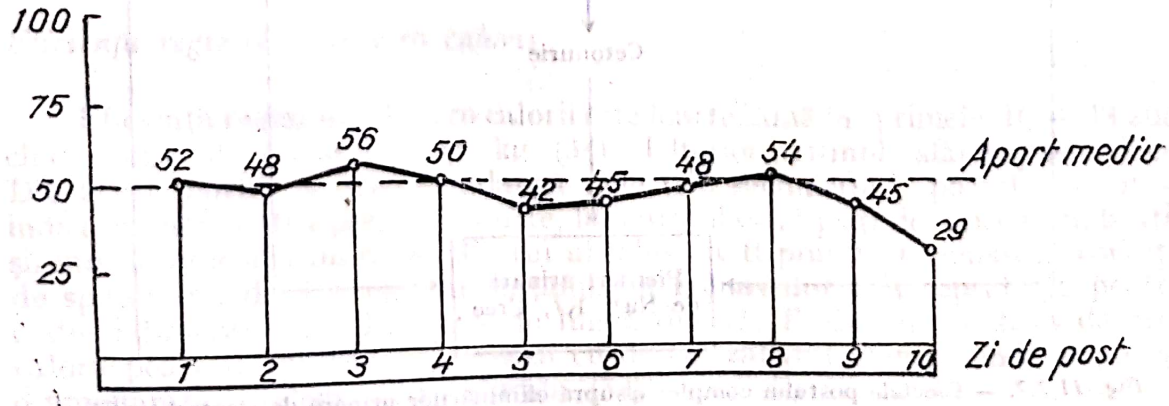


↑ *Fig. II.7.3.* — Eliminările zilnice de Na în timpul postului complet (64).



← *Fig. II.7.4.* — Bilanțul de Na în timpul postului complet (64).

↓ *Fig. II.7.5.* — Eliminările zilnice de K în timpul postului complet (64).



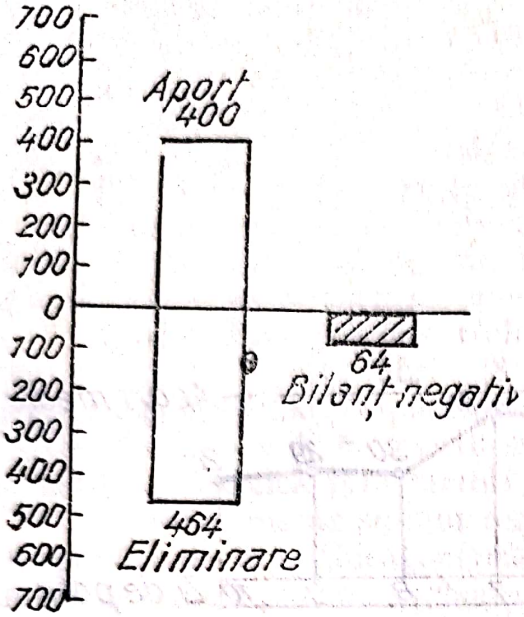


Fig. II.7.6. — Bilanțul de K în timpul postului complet (64).

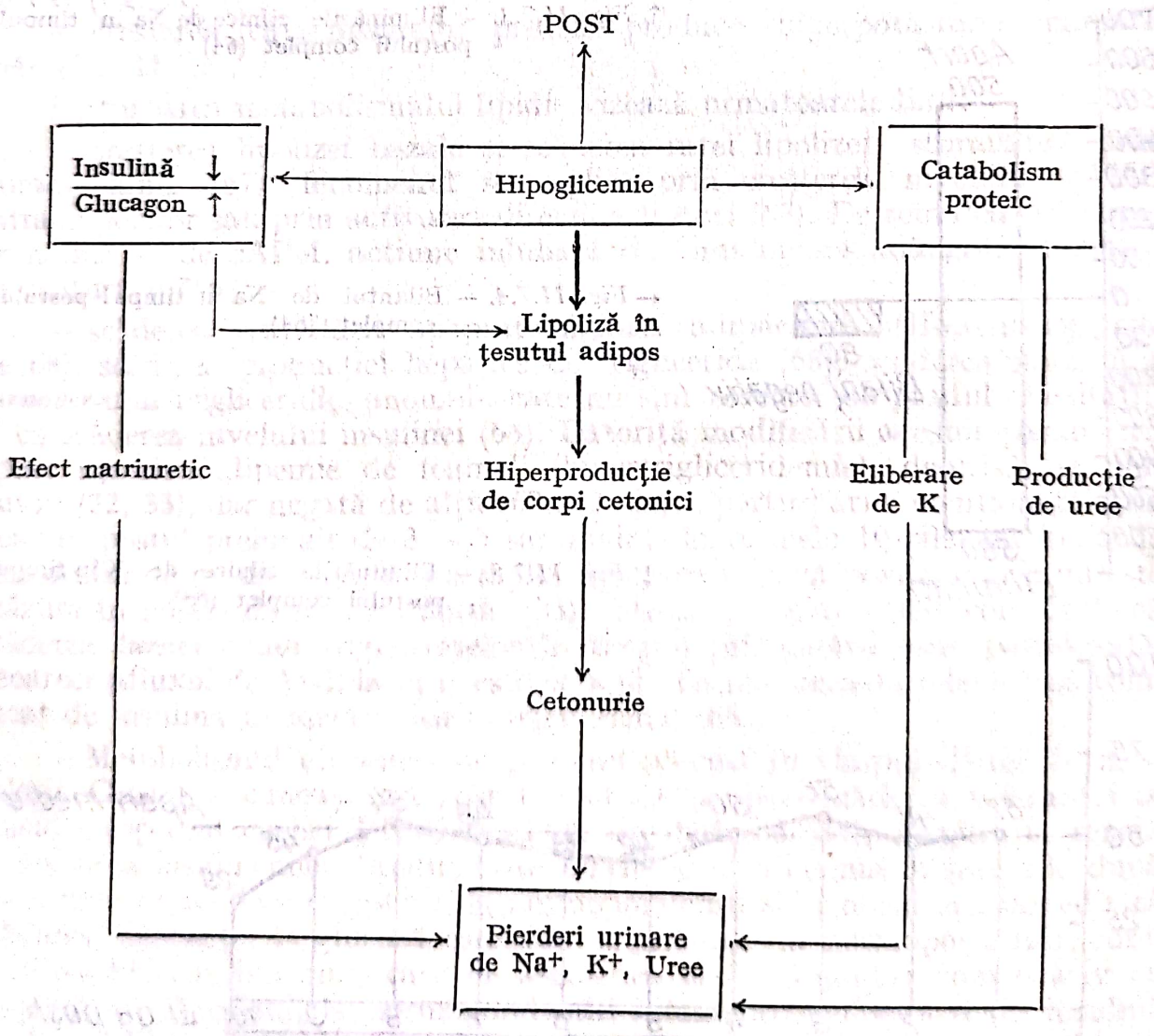


Fig. II.7.7. — Efectele postului complet asupra eliminărilor urinare de electroliți (64).

nutriți. La obezii înfometați, hipoglicemia postinsulinică nu apare. Se conchide că:

— la normoponderali, rezistența la insulină este produsă prin depresia activității enzimelor-cheie ale glicolizei (Mahler, cit. de 58);

— la obezi, așa cum am arătat anterior, rezistența insulinică este produsă prin factorul „receptor" (scăderea numărului și a afinității), care se ameliorează prompt prin restricția calorică.

Studiindu-se *turnover*-ul glucozei înainte și după un post de 3 — 5 săptămîni, s-a dovedit scăderea sa accentuată, deși rata reciclizării glucozei este nemodificată (56).

Metabolismul proteic. Bilanțul azotat devine rapid negativ, dar fenomenul nu este uniform pe toată durata postului. Dacă la început ureea urinară este de 12,1 g/24 ore, ea scade după zece zile la 4,5 g/25 ore (64), ceea ce arată că organismul își „economisește" proteinele.

Modificările hormonale cele mai pregnante sînt:

— hipoinsulinismul (68);

— hiperglucagonemia relativă (de fapt, secreția glucagonului nu se modifică, dar datorită hipoinsulinismului raportul insulină/glucagon se micșorează) (68);

— hormonul somatotrop prezintă valori crescute în timpul postului numai la normoponderali, în timp ce la obezi nivelul său plasmatic este practic nemodificat (58);

— hipercatecolaminemie.

Modificările hematologice se caracterizează prin (29):

— creșterea eozinofiliei;

— tendința la limfocitoză;

Modificările funcționale hepatice se trădează prin;

— hiperbilirubinemie indirectă și

— creșterea retenției BSP.

Acestea sînt datorate unei captări hepatice deficitare, produsă, la rîndul ei, de scăderea fluxului sanguin în cadrul hipovolemiei „de foame" (27,28). Celelalte teste de investigare funcțională hepatică sînt normale (37).

Eficiența regimului de zero calorii

Eficiența regimului de zero calorii este foarte bună în primele 10 — 14 zile, cînd bolnavul pierde 6 — 14 kg (34). Ulterior, ritmul slăbirii se reduce. Din acest motiv, la care se adaugă „efectele secundare", postul absolut se indică numai pentru perioade scurte, la marii obezi, lipsiți de orice complicație și/ sau de asociații morbide. Postul absolut va fi practicat numai în condiții de spitalizare, dacă avem consimțămîntul bolnavului și acceptul său pentru o dietă hipocalorică ulterioară de lungă durată. Precizăm că dieta de zero calorii poate fi aplicată și la obezii cu diabet zaharat chimic, unde se obține o ameliorare a toleranței la glucide (34).

Scanned with OKEN Scanner

a.11. REGIMUL PROTEIC

A fost introdus în tratamentul obezităților hipo-normofagice de Apfelbaum (41). La noi în țară, Lacatis (9) a publicat lucrări bazate pe o experiență foarte documentată în acest domeniu.

Compoziția dietei (9)

Se administrează 55 g proteine/zi la femei și 65 g/zi proteine la bărbați, sub formă de:

— cofeinat de calciu;
— lactalbumină;
— ovalbumină (13 albușuri de ou pentru femei și 16 albușuri pentru bărbat);
— brînză de vacă degresată 230 g sau 300 g (240 cal.), recomandată de Mincu (1 — 7).

Acestea pot fi consumate cu diferite arome (cafea, vanilie, cacao, în cazul cofeinatului și al ovalbuminei) sau muștar, hrean, roșii (250 g), ardei (200 g) adăugate la brînza de vaci.

În mod obligatoriu, dieta mai conține (9):

— 1,5 — 2 litri lichide (apă, apă minerală, sifon);
— vitamine hidrosolubile (B și C)
— ClK în cantitate de 1,5 g/zi;
— ulei de parafină;
— preparate de fier și vitamine hiposolubile, dacă regimul depășește 2 luni.

Efectele regimului proteic

Acest regim este foarte bine suportat de obezii normo- sau hipofagici. Hiperfagia, dacă este prezentă, dispare în 2 — 3 zile. Ritmul scăderii ponderale este de aproximativ 8 kg în primele trei săptămîni. Datorită efectului acidifiant, această dietă produce un efect euforic permanent. Totodată, performanța fizică este normală, iar dacă a fost scăzută, se va îmbunătăți (9).

Dezavantajele regimului proteic (9)

— produce un dezechilibru glucidic și lipidic;
— apare constipația (un scaun la 3 — 4 zile);
— induce scăderea cheltuielilor energetice, astfel că după trei săptămîni Ec ajunge de la —20% zi la —1%/zi (9);
— produce acidoză moderată cu cetonurie (prin care de fapt se verifică corectitudinea respectării regimului, deoarece orice aport alimentar glucidic duce la dispariția cetonuriei);
— apare tendința la lipotimii, datorită scăderii tensiunii arteriale, dar acest efect este trecător.

Precizăm că, datorită scăderii Ec, la sfîrșitul primelor trei săptămîni ritmul scăderii ponderale scade mult. În consecință, este recomandabil ca

regimul proteic să fie urmat de regimuri hipocalorice echilibrate de 400 — 600 — 800 Kcal. (regimurile X—XI—XII).

b. REGIMURI CONTRAINDICATE ÎN TRATAMENTUL OBEZITĂȚII

În efortul depus pentru „slăbirea" obezului, s-au încercat multe regimuri, care ulterior s-au dovedit a fi neraționale, fiind deci contraindicate în terapia obezității. Acestea sînt (9):

— regimurile disociate, respectiv consumarea în fiecare zi a unui alt tip de aliment: carne, morcovi, orez, ouă etc.;

— regimuri vegetariene;

— regimurile cu monoalimente (fructe, varză, orez etc.);

— regimurile normocalorice cu suplimente fixe (oțet, boabe de orez, castraveți etc.);

— regimurile libere, aglucidice sau hipoglucidice;

— regimurile libere, bogate în lipide.

Efectele negative ale acestor regimuri sînt (9):

— apariția denutriției proteice, depleția în potasiu și magneziu;

— stabilizarea greutății corporale, datorită adaptării cheltuielilor energetice la aport și, deci, lipsa unui efect de durată al slăbirii;

— accentuarea tulburărilor psihice, datorită insuccesului terapeutic de durată.

B. CONDUITA PRACTICĂ A TRATAMENTULUI DIETETIC

a. OBEZITATEA HIPERFAGICĂ

Etapele terapiei dietetice în obezitatea hiperfagică sînt diferențiate în funcție de locul unde se efectuează tratamentul.

a.1. ÎN CONDIȚII DE SPITALIZARE

— Se stabilește bilanțul energetic, motivația hiperfagiei, regimul cinematozic, se analizează regimurile anterioare.

↓

— Se decide împreună cu bolnavul regimul hipocaloric „de atac", 400—600—800 Kcal.; în mod excepțional, se indică regimul de zero calorii.

↓

— Se explică bolnavului ritmul scăderii ponderale și momentele de staționare; se calculează scăderea ponderală anticipată.

↓

— Se începe regimul stabilit și se urmează timp de 7—14 zile; în cazul regimului de zero calorii nu se vor depăși 7—10 zile.

↓

— Se face un prim bilanț ponderal și caloric, care de regulă este satisfăcător.

↓

— Se decide înlocuirea regimului de zero calorii cu regimul proteic de 240 Kcal. sau continuarea regimului hipocaloric anterior (400→ 800 Kcal.).

↓

— După trei săptămîni, un nou bilanț, care va fi însoțit de o nouă decizie.

Scanned with OKEN Scanner

↓

— Bolnavul este externat și continuă ambulator regimul ,,de întreținere'' de 1 200—1 500 Kcal/24 ore.

↓

— Sau bolnavul rămîne în condiții de spitalizare, unde urmează mai departe regimul ,,de atac'' încă 7—14 zile, după care se va trece la regimul ,,de întreținere'' (1 200—1 500 Kcal./24 ore).

↓

— În ambele eventualități, regimurile ,,de întreținere'' vor fi însoțite de dispensarizarea bolnavului timp de mai mulți ani (2—3 consulturi/an).

a.2. ÎN CONDIȚII DE AMBULATORIU

— Diagnosticul bolii trebuie să fie complet, inclusiv analiza comportamentului alimentar, bilanțul energetic, analiza regimurilor restrictive anterioare etc.

↓

— Se analizează împreună cu bolnavul regimul hipocaloric ,,de atac'', care trebuie să permită desfășurarea, nu numai a activității cotidiene, dar și a profesiunii.

↓

— Se preferă de regulă regimul de 800—1 200 Kcal./24 ore.

↓

— Se explică bolnavului ritmul scăderii ponderale și momentele de staționare.

↓

— Se începe regimul stabilit și se urmează timp de 7 zile.

↓

— Se face un prim bilanț:
  — al scăderii ponderale
  — al gradului de suportabilitate.

↓

— Decizia ulterioară trebuie să fie condiționată de acești doi factori.

↓

— Fie se continuă regimul anterior încă 4—6 săptămîni — dacă este suportat.

↓

— Fie se înlocuiește cu un regim caloric superior cu încă 200 Kcal./24 ore.

↓

— În acest caz, reevaluarea clinică se face după alte 7—8 zile și se continuă cu același ritm pînă la găsirea regimului acceptat, dar care în același timp asigură scăderea ponderală.

↓

— În ambele eventualități, tratamentul dietetic se însoțește de dispensarizare de lungă durată.

b. **OBEZITATEA HIPO-NORMOFAGICĂ**

Tratamentul ,,de atac'' se va face numai în condiții de spitalizare. Etapele sînt următoarele:

↓

— Diagnosticul clinic complet. Analiza riguroasă a comportamentului alimentar, bilanțului energetic, regimurilor restrictive și ingestiei proteice anterioare.

↓

— Convenție cu bolnavul asupra regimului de 240 Kcal. și acceptul pentru durata regimului hipocaloric ,,de atac''.

↓

— Calculul anticipat al scăderii ponderale și informarea bolnavului asupra acesteia.

↓

— Începerea regimului protiec de 240 Kcal./24ore.

↓

— Bilanț ponderal și clinic după trei săptămîni.

↓

— Instituirea, în continuare, a regimului de 400 sau 600 Kcal./24 ore.

↓

— Bilanț ponderal și clinic după trei săptămîni.

↓

— Instituirea regimului de 900 Kcal./24 ore în condiții de ambulatoriu.

↓

— Bilanț ponderal și clinic după 3 săptămîni.

↓

— Instituirea regimului de întreținere de 1 200 Kcal./24 ore.

↓

— Bilanț ponderal și clinic după 2 luni, cînd se anticipează o posibilă stabilizare a greutății.

↓

— Instituirea regimului de 1 400 Kcal./24 ore.

↓

— Bilanț ponderal și clinic după 4 luni.

↓

— Se menține acest regim sau se trece la 1 600 Kcal./24 ore, dar sub strictă supraveghere medicală.

↓

— În cadrul dispensarizării, se fac controale de 2—3 ori pe an, prilej cu care se poate hotărî instituirea unui regim de cel mult 1 800 Kcal/24 ore — dar numai în eventualitatea în care se stabilizează greutatea corporală.

★

În mod excepțional, se poate începe tratamentul dietetic cu regimul de zero calorii. Secvențele sînt următoarele:

— Bilanțul diagnostic și alimentar complet.

↓

— Acceptul bolnavului și consensul asupra perspectivelor imediate și îndepărtate.

↓

— Instituirea regimului de zero calorii.

↓

— Bilanț ponderal și clinic după 7—10 zile.

↓

— Instituirea regimului de 240 Kcal./24 ore (regim proteic).

↓

— În continuare, se aplică secvențele expuse mai înainte.

c. ASPECTE PRACTICE ALE TRATAMENTULUI DIETETIC

În prescrierea și urmărirea tratamentului dietetic în obezitate se impune respectarea următoarelor condiții practice și teoretice:

c.1. REGIMURILE „DE ATAC"

Trebuie diferențiate net de regimurile „de întreținere". Primele sînt restrictive (zero calorii...240...900 Kcal./24 ore), fiind indicate doar în condiții de spitalizare și rareori de ambulator, pe o perioadă strict limitată. Ele sînt contraindicate la obezii cu hepatită cronică activă sau agresivă, ciroze hepatice, nefropatii cu insuficiență renală, boli psihice, tuberculoză, ulcer duodenal sau gastric în faza dureroasă.

În obezitatea hiperfagică, regimul de atac trebuie să conțină cu minimum 1 000 Kcal. mai puțin decît media ingestiei calorice anterioare. Dacă bolnavul a mai urmat alte regimuri restrictive sau hipercalorice moderate, ori tratamente medicamentoase cu extracte tiroidiene și/ sau diuretice, nivelul caloric prescris trebuie să fie și mai redus (deci diferența „calorii anterioare — calorii actuale" > 1 000 Kcal.).

În obezitatea hipo-normofagică, regimul de atac este în linii mari asemănătoare cu cel descris anterior. Deoarece obezii din această categorie au o ingestie calorică medie anterioară redusă (1 000 — 1 500 Kcal./24 ore), pentru a realiza diferența de 1 000 Kcal., va trebui ca ingesta calorică prescrisă să fie aproape întotdeauna de 240 sau maximum 400 Kcal. în 24 ore. Se pot obține rezultate foarte bune prin regimuri în „zig-zag" sau alternante, adică:

regim proteic 240 Kcal./24 ore — 3 săptămîni
↓
regim de 400 Kcal./24 ore — 3 săptămîni
↓
regim de 600 Kcal./24 ore — 3 săptămîni
↓
reluarea regimului proteic de 240 Kcal. — 2—3 săptămîni.
↓
reluarea regimurilor de 400—600 Kcal. — cîte 2—3 săptămîni.

Pentru variația regimului, se pot intercala 1 — 2 zile pe săptămînă cruditați sau fructe în limitele calorice permise.

— Atît în obezitatea hiperfagică, cît și în cea normo- sau hipofagică, există pericolul ca în timpul aplicării regimurilor de atac să se producă adaptarea cheltuielilor energetice (Ec) la aport. Totuși, scăderea acestora sub 900 Kcal./zi nu este posibilă. Din acest motiv, nu este indicată depășirea nivelului caloric menționat în cadrul regimurilor de atac.

c.2. REGIMURILE DE ÎNTREȚINERE, DE STABILIZARE SAU ECHILIBRARE ÎN OBEZITATEA HIPERFAGICĂ

Sînt alcătuite pe baza principiului fundamental conform căruia trebuie să i se asigure bolnavului un hipocalorism cronic, permițîndu-i în același timp efectuarea profesiunii și a activității cotidiene. Primul regim de întreținere va avea un nivel superior ultimului regim de atac cu 200 — 300 Kcal./24 ore. În continuare, ingestia calorică va fi crescută în același ritm la un interval de 5 — 10 săptămîni. Durata totală va fi dediferențiată în funcție de vîrstă: 1 — 2 ani pentru vîrstele de 15 — 25 ani; 2 — 3 ani pentru vîrstele de 26 — 45 ani și practic toată viața după această vîrstă. Elementul care decide trecerea de la un regim de întreținere inferior caloric, la un altul superior este stabilizarea greutății. (A se vedea exemplele). Tot acest parametru decide și suspendarea regimurilor de întreținere. S-au stabilit unele corelații (9) a căror cunoaștere este importantă;

— un aport caloric crescut sau proteic scăzut va fi urmat de creșterea duratei regimului de întreținere;

— existența anterioară a unor regimuri restrictive sau tratamente medicamentoase face ca regimurile de întreținere să fie aplicate pe o perioadă lungă;

Scanned with OKEN Scanner

— alţi factori care decid prelungirea regimurilor de întreţinere sînt: obezitatea hiperplazică, existenţa unor „greşeli" alimentare anterioare.

În obezitatea hipo- normofagică, regimurile de întreţinere cu nivel caloric redus (900 — 1 200 Kcal./zi) au o durată mai scurtă, iar cele cu nivel caloric mai crescut se extind pe o durată mai lungă. Atît medicul, cît şi bolnavul, trebuie să ştie că regimurile de întreţinere în acest tip de obezitate au o eficienţă mai redusă, comparativ cu obezitatea hiperfagică.

c.3. LIMITELE REDUCERII PONDERALE

Le apreciem în felul următor:

— orice obez trebuie tratat, respectiv îndrumat să-şi recîştige şi să-şi menţină o greutate cît mai apropiată de cea ideală;

— dacă acest lucru nu este posibil din diferite motive obiective (lipsa de cooperare a bolnavului etc.), scăderea ponderală se va prelungi doar pînă în momentul în care se ameliorează complicaţiile şi/sau asociaţiile morbide (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat etc.).

Limitele reducerii ponderale depind de mai mulţi factori:

— Vîrsta bolnavului: un obez tînăr va fi tratat pînă la obţinerea greutăţii ideale, în timp ce la un vîrstnic acest obiectiv este foarte greu de realizat.

— Tipul celular al obezităţii: obezitatea hipertrofică va fi tratată mai energic chiar dacă plusul ponderal nu este atît de mare ca în obezitatea hiperplazică.

— Existenţa complicaţiilor şi/sau asociaţiilor morbide impune o sancţiune terapeutică promptă. De fapt, sînt autori (9) care susţin că o obezitate trebuie tratată numai în aceste circumstanţe. Noi nu subscriem la o astfel de conduită. De ce să lăsăm un obez netratat pînă în momentul apariţiei gonartrozei, diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale etc. Oare este necesară aşa-numita „motivaţie medicală" pentru terapia bolii? În mod cert nu. Iată de ce considerăm că este periculoasă o „definiţie medicală" a obezităţii (cap. II.1). Dacă tratăm obezitatea doar în faza complicaţiilor, ar însemna că eludăm profilaxia secundară a bolii. Poate că nocivitatea unei astfel de atitudini rezultă mai clar şi din compararea obezităţii cu hipertensiunea arterială şi hiperlipoproteinemia. Aplicînd şi la aceste boli concepţia menţionată anterior, ar însemna să nu le tratăm pînă cînd bolnavul face infarct miocardic sau hemoragie cerebrală! Combaterea acestei atitudini credem că se impune de la sine.

c.4. CUANTIFICAREA SCĂDERII PONDERALE

Cuantificarea scăderii ponderale se poate face prin mai multe metode. Vom menţiona pe cele mai importante:

Calcularea indicelui reducerii ponderale — IRP (după Feinstein, 8)

$$IRP = SP \times \frac{GA}{PP \times GI} 100$$

unde: SP = scăderea ponderală
GA = greutatea actuală
PP = plusul ponderal
GI = greutatea ideală sau greutatea pe care ne propunem să o atingă obezul.

Valoarea scăderii ponderale se apreciază din:

$$SP = GA - GF$$

unde: GF = greutatea finală
Valoarea IRP variază între 0—200. Scăderea ponderală este mai mare cînd IRP este mai mare (8).

Exemplificăm IRP prin datele unui obez de 33 ani aflat în observația noastră:

— înălțimea: 175 cm
— greutatea actuală: 88 kg
— greutatea ideală: 71 kg (aproximativ)
— greutatea finală: 80 kg.
— plusul ponderal: 17 kg (88—71)
— scăderea ponderală: 8 kg (88—81)

$$IRP = 8 \times \frac{88}{17 \times 71} \times 100 = 140$$

Alte metode de estimare a scăderii ponderale

Dumitrescu (16) propune următorul raționament de estimare a scăderii ponderale (modificat de noi):

— țesutul adipos de la obezi conține la 100 g: 14 g apă și 86 g lipide
↓
— deci, 100 g țesut adipos conțin 86 × 9,3 cal., aproximativ 800 Kcal.
↓
— pentru a scădea ponderal 100 g/zi un obez trebuie să aibe o ingestă calorică cu minimum 800 Kcal. sub necesar.
↓
— la un deficit caloric de 2 400 Kcal./24 ore, ușor de realizat prin regimuri „de atac", scăderea ponderală va fi în medie de 300 g/24 ore.

Această estimare nu are în vedere corecțiile legate de eliminarea apei adiționale, adaptarea Ec la Ei etc.... Ca atare, utilizarea ei se va face doar pentru un calcul rapid și superficial.

c.5. EFICIENȚA LA DISTANȚĂ A CUREI DE SLĂBIRE

Obezitatea ridică mari probleme de tratament și eficiența curei de slăbire, mai ales la distanță, este, după majoritatea autorilor, descurajantă. Astfel, Duncan, urmărind obezii 32 de luni după externare și tratament, semnalează că numai 17% dintre aceștia continuă să slăbească, în timp ce 43% mențin numai reducerea inițială din timpul spitalizării. Harden menționa că din 62 pacienți, la 3 ani după cura de slăbire, numai 4 mai mențineau un minus ponderal de cel puțin 3 kg față de valoarea inițială. Aceleași dificultăți reies și din statistica prezentată de Bonati și colab., care au studiat un lot de obezi

pe o perioadă de 30 de luni de la externare. La sfîrșitul acestui interval, numai 4 din 23 femei și 1 bărbat din 9 au mai slăbit de la ieșirea din spital. Stunkard și Mc Laren au afirmat că orice program aplicat în tratamentul obezității s-a dovedit ineficace, astfel că numai 25% din cei tratați au scăzut 10 kg și numai 5% au pierdut mai mult de 20 kg. La aceleași concluzii descurajante ajunge și Iordan cînd afirmă că indiferent de tratamentul aplicat la obezi: post, regim, medicamente, psihoterapie, autoeducație de grup, program de exerciții, tratament hormonal etc. nu au reușit să slăbească prea mulți obezi și, mai mult decît atît, nu au putut menține pierderea în greutate obținută inițial mai mult de un an.

Față de aceste date demobilizante, Centrul de nutriție și boli metabolice din București a obținut rezultate mult mai favorabile în ceea ce privește eficiența la distanță a curei de slăbire.

Astfel, într-o cercetare făcută pe 4299 obezi din evidența Centrului, înscriși în primii 10 ani de funcționare a cabinetului de obezitate (1961 — 1971) — din care numai 3927 obezi au rămas în evidență activă pînă la data cercetării (1980) — s-au găsit următoarele cifre globale (tabelul II.7.1):

Tabelul II.7.1

Nr. fișei	BĂRBAȚI				FEMEI			
	Plus ponderal	Staționar	Minus ponderal	Neprezentat	Plus ponderal	Staționar	Minus ponderal	Neprezentat
1—1000	24	2	55	24	213	46	343	130
1001—2000	10	4	36	44	158	33	328	295
2001—3000	17	2	67	55	114	41	284	347
3001—3927	22	10	91	96	120	73	371	459
Total:	73	25	240	219	605	193	1326	1287
%	13	4	44	39	18	6	39	37

Considerînd rezultatele globale, pentru ambele sexe, am obținut următoarele procente:

Minus ponderal 40%
Staționari 5,6%
Plus ponderal 17%
Neprezentați 37%

Lotul obezilor care au scăzut în greutate totalizează 1575 persoane, dintre care 249 au fost bărbați și 1 326 femei.

Nivelul pierderii ponderale este redat în tabelul II.7.2.

Pentru a degaja ponderea unor parametri incriminați în evoluția tratamentului obezității, am efectuat un studiu statistic comparativ la două loturi de obezi:

Un prim lot include 184 obezi care au pierdut în greutate peste 10 kg și au menținut acest minus ponderal, lot ce reprezintă succesul maxim.

Tabelul II.7.2.

Scădere ponderală (kg)	Nr. obezilor	%
0 — 5 kg	886	56
6 — 10 kg	448	29,5
11 — 15 kg	155	9,5
16→ kg	86	5

Un al doilea lot cuprinde 326 obezi care au cîștigut în greutate peste 3 kg cu toată revenirea lor periodică la control, lot considerat ca eșec al curei de slăbire.

1. Vîrsta obezilor

Tabelul II.7.3

< 50 ani				> 50 ani			
Minus ponderal		Plus ponderal		Minus ponderal		Plus ponderal	
Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
107	58	204	86	77	42	32	14

Vîrsta înaintată la luarea în evidență nu pare să constituie un impediment în cura de slăbire, întrucît în cadrul grupei de peste 50 ani, 42% au un minus ponderal, față de 14% cu plus ponderal.

Mai mult decît atît, cei care au un procent de 86% cu plus ponderal se află în grupa obezilor sub vîrsta de 50 ani la data înregistrării (tabelul II.7.3.)

Diferența dintre cele două grupe luate în studiu este statistic puternic semnificativă ($x^2 = 43,03$).

2. Vechimea obezității

Întrucît 60% dintre cei care au cîștigat în greutate (eșecuri) au fost bolnavi cu o vechime redusă a obezității (sub 10 ani) se pare că durata obezității nu constituie un factor de insucces pentru cura de slăbire. Diferența față de procentul celor cu eșecuri în care obezitatea dura peste 21 ani (15%) este statistic puternic semnificativă ($x^2 = 20,94$).

3. Gradul obezității

Scăderea ponderală este proporțională cu gradul obezității. Astfel obezitățile mari, cu plus ponderal de peste 61% dețin cel mai mare procent de succes al curei de slăbire (41%) și cel mai mic procent de eșecuri (25%).

Scanned with OKEN Scanner

Situația este inversă în cazul obezităților mici, cu plus ponderal între 30 — 40%.

4. Predispoziția endogenă

Predispoziția endogenă în condiții de ambulator a fost apreciată după antecedentele heredocolaterale privind diabetul zaharat, obezitatea sau macrosomia fetală a descendenților, precum și după comportamentul curbei de hiperglicemie provocată orală.

Evident că aceste date anamnestice au un caracter mai mult informativ, dar oricum ele sînt capabile să ne indice dacă existența unor elemente genetice în sensul celor menționate ar putea explica comportamentul diferit al unor obezi în timpul curei de slăbire.

a) Cercetînd separat prezența obezității în antecedentele celor două loturi de obezi, ca și prezența globală a antecedentelor de obezitate, diabet zaharat și macrosomie fetală, nu am găsit diferențe semnificative. Aceste elemente s-au găsit în procent de 70% în lotul obezilor care au slăbit, și de 75% în rîndul celor care au crescut în greutate. Diferențele nu au o asigurare statistică semnificativă ($x^2 = 2{,}22$).

b) Hiperglicemia provocată orală (HPO) a fost efectuată la 136 obezi din lotul celor care au scăzut în greutate și la 122 din lotul celor care au cîștigat în greutate, considerați ca eșec al curei de slăbire. După alura curbelor, acestea au fost clasificate în curbe patologice (de tip diabetic) plate și normale.

Aprecierea rezultatelor curei de slăbire în funcție de alura curbelor HPO nu a arătat diferențe statistic semnificative cînd s-au comparat curbele patologice și cele normale la cele două loturi.

Diferențe mai importante la cele două loturi se întîlnesc la obezii cu curbe HPO plate, fapt ce ar pleda pentru existența unui hiperinsulinism la aceștia.

În adevăr, în lotul celor care au slăbit, curbele HPO plate sînt în procent de 18%, iar cei care au cîștigat în greutate în procent de 33%. Diferențele față de curbele de aspect normal sînt statistic slab semnificative ($x^2 = 4{,}02$).

Dacă se iau în considerație numai curbele plate din cele două loturi față de totalitatea curbelor HPO efectuate, diferența capătă o mai mare semnificație statistică ($x^2 = 6{,}6$). Aceste date ar pleda pentru intervenția eventuală a hiperinsulinismului în explicarea rezistenței la slăbire în unele cazuri de obezitate.

5. Nivelul intelectual

Clasificarea obezilor din cele două loturi studiate în funcție de gradul de pregătire de bază (fără, studii elementare sau medii și studii superioare) nu au arătat diferențe statistic semnificative ($x^2 = 2{,}50$) care să pledeze pentru influența nivelului intelectual asupra succesului eșecului curei de slăbire.

6. Profesia

În scopul de a cunoaște modul în care poate interveni în desfășurarea curei de slăbire specificul profesiei, în special sedentarismul, sau munca în

sectorul alimentar, am împărțit obezii din cele două loturi pe patru categorii principale de profesii: sector alimentar, sedentari (munci de birou), tehnicieni și muncitori manuali și pensionari — casnice.

Analiza acestor date ne-a arătat un procent dublu de eșecuri în cazul lucrătorilor în sectorul alimentar și al celor cu muncă sedentară, fapt ce pledează pentru intervenția acestor doi factori în rezistența la slăbire a unor obezi. Diferențele la cele două loturi privind aceste profesiuni sînt statistic puternic semnificative ($x^2 = 18,87$).

Procentele egale la cele două loturi în grupa de profesiuni care a inclus tehnicieni și muncitori manuali ar pleda pentru heterogenitatea acestei grupe. Procentele din categoria pensionarilor și casnicelor la cele două loturi studiate au fost mai mari în grupa celor care au scăzut în greutate, 50% față de 31% în grupa eșecurilor, cu o diferență statistic puțin semnificativă ($x^2 = 4,07$). Aceste constatări ar pleda pe de o parte pentru caracterul mai puțin „sedentar" al pensionarilor și casnicelor (lucru care se intuia pentru prima categorie), iar pe de altă parte pentru susceptibilitatea la cura de slăbire a acestor obezi în general vîrstnici.

7. Recăderile

Recăderile în cursul curei de slăbire au fost studiate pentru a avea importanța prognostică eventuală a acestora pentru eșecul curei de slăbire.

Au fost înregistrați obezi din cele două loturi studiate, cu 1,2,3 sau peste 3 recăderi în perioada în care au fost urmăriți (tabelul II.7.4.)

Tabelul II.7.4

1 recădere		2 recăderi		3 recăderi		peste 3 recăderi	
Succes	Eșec	Succes	Eșec	Succes	Eșec	Succes	Eșec
—	28	4	32	—	17	1	39

Numărul cel mai mare al recăderilor apare la lotul obezilor care au crescut în greutate (lotul eșecurilor). Diferențele între obezii cu recăderi și fără recăderi la cele două loturi sînt statistic puternic semnificative ($x^2 = 69,17$), pledînd pentru valoarea prognostică negativă a recăderilor în cursul curei de slăbire. Posibilitățile unui eșec al curei de slăbire sînt crescute chiar dacă se ia în considerație obezii cu o singură recădere. Diferențele la cele 2 loturi studiate între obezii cu o recădere și cei fără recăderi au fost statistic semnificative ($x^2 = 7,85$).

Importanța recăderilor în continuarea reușitei curei de slăbire este urmată și de procentul de scădere al recăderilor la unii obezi, paralel cu gradul scăderii ponderale (tabelul II.7.5.)

Din analiza procentelor globale pe timp de 10 ani a obezilor dispensarizați și supuși la cura de slăbire, rezultă o scădere ponderală la 40% dintre aceștia. Dacă considerăm drept succes și obezii care au menținut greutatea inițială după acest interval (staționari) procentul crește la 45,6%.

Scanned with OKEN Scanner

Aprecierea valorii unor parametri cu vîrstă cronologică la înregistrare, vechimea și gradul obezității, antecedentele eredocolaterale diabetice sau de obezitate, precum nivelul intelectual al obezilor studiați, ne-a arătat că succe-

Tabelul II.7.5

Minus ponderal realizat (în kg)	Procentul recăderilor
0 — 5 kg	13%
6 — 10 kg	10%
11 — 15 kg	8%
16 kg	5%

sul curei de slăbire este independent de aceștia. Obezii vîrstnici și cu obezități importante pot beneficia de cura de slăbire. Faptul că cele mai multe eșecuri se întîlnesc printre obezii tineri și cu un grad nu prea important al excesului ponderal ne determină să insistăm cu mijloacele educative la aceste loturi de obezi, la care încă nu au apărut complicații majore care să-i determine să păstreze disciplina de regim și celelalte indicații primite.

Prezența curbelor de hiperglicemie provocată orală plată, revelatoare de hiperinsulinism funcțional, cel mai adesea indus de obezitate, poate fi considerată ca factor de rezistență la slăbire în unele cazuri de obezitate.

Alura plată a curbelor HPO presupune insistența deosebită asupra controlului regimului și mai ales asupra consumului de glucide rafinate.

Același efect nefavorabil în cura de slăbire îl au profesiunile sedentare sau activitatea în sectorul alimentar. Pentru acești bolnavi, se cer insistențe speciale de ordin educativ sanitar, program riguros de educație fizică pentru primii și de schimbarea locului de muncă pentru a doua categorie de obezi.

Recăderile în cursul curei de slăbire au în general un prognostic nefavorabil în privința eficienței imediate și la distanță.

În cazuri de recăderi se recomandă vizite active la domiciliu sau la locul de muncă, scurtarea termenelor de programare pentru control, intensificarea muncii de educație sanitară. Aceste măsuri trebuie luate încă de la prima recădere, cu atît mai mult cu cît acestea se întîlnesc în procente variabile chiar în rîndul celor care după o perioadă lungă de timp păstrează un anumit grad de scădere ponderală.

C. TRATAMENTUL COMPORTAMENTAL

a. GENERALITĂȚI. OBIECTIVE

Tratamentul comportamental („behavioral treatment") a fost introdus în terapia obezității din anul 1967, cînd Stuart (cit. de 8) comunică rezultatele încurajatoare obținute la 8 obezi. De atunci, au fost efectuate și comunicate numeroase studii, toate confirmînd utilitatea și valabilitatea acestui tratament (102 — 105).

Scanned with OKEN Scanner

Baza fiziologică a tratamentului comportamental în obezitate este reprezentată de constatarea subliniată de nenumărate ori pînă acum, că amplificarea ingestiei calorice se produce în cadrul comportamentului alimentar abuziv. Apare deci ca o necesitate stringentă reducerea sa pînă la limitele raționale. Acesta este faptul și *obiectivul* terapiei comportamentale.

Metodele terapiei comportamentale sînt (8):

— *Anularea sau ameliorarea reflexelor condiționate* (pavloviene) prin:

— producerea aversiunii față de mîncare prin asocierea acesteia cu șocuri electrice sau cu mirosuri dezagreabile (8,103);

— inducerea unei stări de tensiune asociată cu ingestia alimentară (Ley, cit. de 8).

Acestea produc o scădere ponderală rapidă, dar nu de durată.

— *Utilizarea condițiilor operante*, care se realizează:

— fie prin mijlocirea unor contacte între pacient și medic, care presupun restituirea unor sume de bani sau valori dacă tratamentul dietetic a reușit (aceste valori fuseseră în prealabil date de către obez medicului) (8):

— fie prin modificarea mediului (Berasard, cit de 8), prin adaptarea unor reguli ce vor fi expuse în capitolul următor.

b. ASPECTE PRACTICE ALE TRATAMENTULUI COMPORTAMENTAL

După Foreyt (103), orice program ce vizează terapia comportamentală trebuie să conțină următoarele componente:

— măsurarea și evidența hranei;
— măsurarea și evidența greutății corporale;
— să se mănînce în același loc:
— să se abandoneze tacîmurile între prizele alimentare;
— să se participe la cumpărarea alimentelor;
— alimentele să fie depozitate în locuri inaccesibile și nu „la vedere”,
— să se modifice timpul de masă;
— modificarea numărului meselor;
— creșterea exercițiului fizic;
— efectuarea de contracte între medic și obez;
— ameliorarea anxietății.

b.1. MĂSURAREA ȘI EVIDENȚA HRANEI

Acesta este un aspect deosebit de important al terapiei comportamentale. Elementele sale practice sînt următoarele:

— obezul să-și cumpere un carnet;

— să-și noteze absolut toate alimentele consumate în perioada tratamentului, la care se adaugă;

— ora consumului alimentului (de ex. 11,30);

— locul de consum (de ex. „culcat în pat”);

— alimentul și modul său de preparare (de ex. „compot de mure”);

— cine a participat sau cine a asistat la consumul alimentelor (de ex. „un prieten”);

— cum se simțea obezul imediat înaintea consumului alimentar (de ex. „nerăbdător " sau „plictisit");
— este indicat ca notarea să se facă imediat după ingestia alimentară sau, mai bine, înainte;
— o dată pe săptămînă pacientul se va prezenta la medic și împreună vor analiza consumul alimentar conform datelor din carnet.

Importanța evidenței consumului alimentar rezultă din faptul că ajută pe medic să controleze ingestia calorică și pe bolnav să se convingă de eventualele abuzuri alimentare sau de corectitudinea regimului.

Este posibil ca, la început, notarea zilnică a consumului alimentar să fie plictisitoare. Acest fenomen dispare după aproximativ o lună, mai ales dacă obezul constată că medicul acordă importanță datelor prezentate și că acestea sînt realmente de folos în terapie (103).

b.2. MĂSURAREA ȘI EVIDENȚA GREUTĂȚII CORPORALE

Măsurarea și evidența greutății corporale este de asemenea extrem de importantă. Se recomandă următoarele (103):

— obezul să-și întocmească, sub controlul medicului, un grafic în care pe abscisă să fie inscrisă greutatea (kg) iar pe ordonată zilele;
— cîntărirea se va face zilnic, respectînd condițiile standard;
— notarea greutății se va face imediat după cîntărire;
— pentru a evita susceptibilitatea sau pudoarea obezului, care face un secret din propria sa greutate corporală în fața familiei sau a prietenilor, se poate permite o notare codificată de tipul: 0, —1, —2, —3 etc.; acestea reprezintă de fapt scăderile ponderale zilnice;
— se va explica bolnavului că sînt posibile staționări, fenomen care nu trebuie să-l neliniștească.

b.3. OBLIGATIVITATEA CONSUMULUI ALIMENTAR ÎN ACELAȘI LOC

După ce ne-am convins de corectitudinea notațiilor obezului, la a treia întrevedere săptămînală vom analiza împreună cu el locurile din casă în care s-a desfășurat pînă acum actul alimentar (la masă, pe pat, în fotoliu, în bucătărie, stînd în picioare etc.).

În continuare, vom fixa un *loc unic* la care obezul va fi *obligat* să mănînce. Este de preferat stînd la masă. Se permit excepții de la această obligativitate doar pentru consumul cafelei sau ceaiului (care nu vor conține zahăr), care pot fi consumate oriunde în casă.

Rezultatele vor fi surprinzătoare. Vom constata cum unii obezi, care obișnuiau de exemplu să consume fructe, sucuri etc. stînd în fotoliu și urmărind programul TV, vor abandona ingestia alimentară deoarece conform convenției ar trebui să se deplaseze la masă și după consum să-și noteze totul în carnet, ceea ce trebuie să recunoaștem, nu este tocmai plăcut. Foreyt (103) citează cazul unei paciente obeze pentru care consumul unei „mici" gustări, seara, în pat, înainte de a adormi, era un obicei de care nu se putea debarasa. La trei zile de la instituirea convenției și a obligativității oricărui consum alimentar

numai în același loc, bolnava a abandonat obiceiul deoarece a explicat că efortul de a se scula din pat, de a mînca la masă în sufragerie și apoi de a nota totul în carnet, anihila plăcerea mîncatului.

b.4. ABANDONAREA TACÎMURILOR ÎNTRE PRIZELE ALIMENTARE

Abandonarea tacîmurilor între prizele alimentare este unul din punctele cele mai dificile ale programului terapiei comportamentale. Obligativitatea unei astfel de măsuri este justificată de faptul că obezii mănîncă foarte repede. Or, prin abandonarea tacîmurilor între prizele alimentare se rărește frecvența acestora și deci se reduce ingestia alimentară.

Din punct de vedere practic, se vor explica obezului următoarele secvențe:

— se prinde tacîmul cu alimentul respectiv
↓
— se introduce în gură
↓
— începe masticația
↓
— se abandonează tacîmul
↓
— se continuă masticația
↓
— mîinile se vor așeza pe coapse sau vor prinde un pahar sau alt obiect de pe masă
↓
— se termină masticația
↓
— deglutiția completă
↓
— se reia ciclul

La început, pentru a ușura aceste deprinderi, obezul își va scrie pe un carton, cu litere mari și colorate, imperativul menționat *„Abandonează tacîmurile după fiecare priză alimentară”*. Cartonul va fi așezat pe masă într-un loc foarte vizibil.

Majoritatea obezilor afirmă că această metodă este extrem de folositoare în reducerea ingestiei alimentare, că „se satură înainte de terminarea mesei” sau „că doar gustă mîncarea” (103).

Evident, timpul alocat unui prînz ce se va desfășura după acest program se va prelungi pînă la dublarea sa.

b.5. CUMPĂRAREA ALIMENTELOR

Cumpărarea alimentelor se va face de către obez numai în următoarele condiții:

— după ingestia alimentelor și niciodată înainte;
— după listă.

b.6. DEPOZITAREA ALIMENTELOR

Modalitatea de depozitare a alimentelor contribuie la reducerea consumului alimentar în eventualitatea în care:
— alimentele nu se stochează în locuri vizibile și ușor accesibile;
— păstrarea lor se face sub formă refrigerată și în vase opace.

b.7. COMPORTAMENTUL LEGAT DE ACTUL ALIMENTAR

Legat de actul alimentar propriu-zis, obezul trebuie învățat următoarele deprinderi:
— să mănînce din farfurii mici și curate;
— să cureţe și să spele farfuriile imediat după masă;
— prizele alimentare să fie mici;
— masticaţia va fi lentă, prelungită;
— dacă pe masă se găsesc alimente pentru alte persoane, vor fi acoperite.

b.8. NUMĂRUL MESELOR

Fiecare obez trebuie să-și repartizeze hrana din cursul zilei în cel puțin trei mese mai consistente, la care se adaugă încă două cu conținut caloric redus.
Este interzisă cu desăvîrșire eliminarea dejunului sau a cinei.

b.9. CREȘTEREA REGIMULUI DE ACTIVITATE FIZICĂ

Se vor da indicaţii menţionate în capitolul „Profilaxie" sau în Cap. II.7.3.

b.10. EFECTUAREA UNOR CONTRACTE

În S.U.A. se obișnuiește efectuarea unor contracte „materiale" între medic și pacient. Acesta din urmă „depune" la spital o sumă de bani sau alte valori pe care le va reprimi numai dacă tratamentul se soldează cu o scădere ponderală corespunzătoare. În caz contrar, banii vor fi destinaţi unor scopuri sociale.

b.11. AMELIORAREA ANXIETĂȚII

Investigarea statusului psihic al obezului și motivaţia consumului alimentar abuziv relevă de multe ori existenţa unor stări de tensiune, anxietate, plictiseală, nervozitate etc. Acestea precedă ingestia calorică. Suprimarea lor este destul de dificilă, necesitînd adeseori o psihoterapie energică.
Stuart (104) sistematizează alcătuirea programului terapiei comportamentale grupînd măsurile în funcţie de efectul lor:
— sfaturi eliminatorii
— sfaturi supresive
— sfaturi intensive.

Scanned with OKEN Scanner

Acestea produc reducerea intensității răspunsurilor defavorabile. Se induce, în felul acesta, formarea unor deprinderi ce modifică comportamentul alimentar.

Sfaturi eliminatorii (programul a fost modificat parțial de noi):

— Să se mănînce într-o singură cameră și în același loc al camerei.
— Să se facă „ceva" în timpul mesei (lectură, vizionare TV).
— Cumpărarea alimentelor să se facă după listă și după masă;
— Curățirea vaselor să se facă direct la gunoi, resturile vor fi aruncate.
— Copiii și adulții vor fi îndepărtați de la accesul la dulciuri.

Sfaturi supresive

— Obezul să fie însoțit în timpul mesei;
— pregătirea și servirea mesei să se facă numai în cantități mici;
— masticarea și deglutiția să fie prelungite, iar frecvența prizelor alimentare să fie reduse;
— ultimul fel de mîncare va fi servit mai tîrziu.

Sfaturi de consolidare

— Să se cîntărească și să se țină evidența hranei;
— să se utilizeze tabelele de echivalențe;
— să nu se aloce bani suplimentari pentru hrană;
—să se experimenteze modalități atractive de preparare a hranei hipocalorice;
— să se aibă în vedere dorințele vestimentare sau activitățile cele mai agreate în legătură cu actul alimentar.

Reducerea intensității răspunsurilor nefavorabile

— Masticația și deglutiția să fie complete înaintea prizei alimentare următoare;
— să se utilizeze la masă tacîmuri care în intervalul dintre prizele alimentare vor fi abandonate;
— să se bea cît mai puțină apă în timpul meselor.

Creșterea intensității răspunsurilor favorabile

— Introducerea unor programe de întîrziere între mese;
— consumul alimentar se încetinește;
— obezul se concentrează asupra a ceea ce trebuie să mănînce și în felul acesta elimină alimentele hipercalorice pe care, pînă în momentul respectiv, obișnuia să le „guste" „între mese".

Consecințele programului terapiei comportamentale

Programul terapiei comportamentale modifică și ameliorează următoarele elemente ale calității vieții:

— Dezvoltă disconfortul legat de ingestia calorică crescută și față de plusul ponderal;

Scanned with OKEN Scanner

— stabileşte şi rearanjează programul cotidian în aşa fel încît hrana să nu mai fie o preocupare obsesivă;

— induce plăcerea succesului legat de scăderea ponderală;

— ameliorează condiţiile materiale şi sociale ale vieţii obezului.

c. **REZULTATELE TERAPIEI COMPORTAMENTALE**

Rezultatele terapiei comportamentale sînt mai mult decît încurajatoare (102, 105). Majoritatea obezilor prezintă două categorii de răspunsuri:

— scăderea ponderală marcată;

— efecte psihice favorabile, corelate atît cu scăderea ponderală, cît şi cu uşurinţa cu care au slăbit.

Rezultate mai puţin convingătoare sînt comunicate la obezii vîrstnici la care sînt prezente complicaţii şi sau asociaţii morbide.

D. TRATAMENTUL „DE GRUP"

Tratamentul dietetic şi comportamentul în obezitate pot fi aplicate individual sau în grup. În anul 1954, Harvey şi Simmons (cit. 8) comunică primele rezultate ale terapiei „de grup" care se anunţau foarte favorabile. De atunci, s-au adăugat alte studii cu aceleaşi concluzii optimiste (Goodman şi colab., în 1955, Kalb în 1956, Howard şi colab. în 1969).

Terapia „de grup" se bazează pe efectuarea educaţiei nutriţionale în grupuri de bolnavi a căror componenţă trebuie să fie cît mai omogenă. Se creează astfel un spirit şi climat de emulsie reciprocă, cu efecte deosebit de bune în scăderea ponderală.

În S.U.A., au luat fiinţă mai multe grupuri de terapie a obezităţii organizate la nivel naţional şi bazate pe principiul auto-ajutorului („self help group").

Cele mai cunoscute sînt: „Weight Watcher", „Overeaters Anonymous" „Diet Kitchen", „Diet Workshop" şi „Tops" („Take Off Pounds Sensibily" (8). Stagiul într-un astfel de grup este în medie de 6 — 12 luni (8). La început, baza activităţii acestor grupuri era educaţia nutriţională, ulterior s-a adăugat şi terapia comportamentală, sumaţie care s-a soldat cu rezultate mult mai bune (8, 105). Se întrevăd şi alte posibilităţi de lucru în cadrul grupurilor de auto-ajutor, care cu siguranţă vor creşte eficienţa terapiei obezităţii.

II.7.3. CULTURA FIZICĂ

A. GENERALITĂŢI

Creşterea regimului de activitate fizică este considerată azi ca un mijloc extrem de important în terapia obezităţii. Explicaţia acestei conduite rezultă din următoarele consideraţii preliminarii.

Sedentarismul este frecvent întîlnit la obezi.

Activitatea fizică amplifică consumul energetic, ameliorînd în felul acesta perturbarea bilanțului energetic:

$$\begin{cases} Ei < Ec \\ \downarrow \\ Ei \leqslant Ec \end{cases}$$

Hipercinematoza induce apariția unor modificări metabolice benefice pentru organism (detalii în sect. C).

Se cunosc două metode de realizare a creșterii regimului de activitate fizică:

— Cultura fizică medicală, adică efectuarea exercițiului fizic sau antrenamentului fizic sub control medical.

— Cultura fizică sau educația fizică liberă.

Fiecare din acestea dispun de numeroase posibilități de realizare.

B. INDICAȚII. METODOLOGIE. EFICIENȚĂ

Cultura fizică este indicată în toate formele de obezitate, pe toată durata acesteia și chiar după normalizarea greutății corporale, în scopul prevenirii recăderilor.

Cultura fizică medicală se indică în cazurile de obezitate unde sînt prezente complicații și/ sau asociații morbide.

Cultura fizică liberă se aplică la obezii lipsiți de complicații și/ sau asociații morbide.

Indicația efectuării diferențiate a culturii fizice se face numai de către medic.

CULTURA FIZICĂ MEDICALĂ

Gimnastica medicală, acolo unde este posibil să fie făcută, constituie un mijloc adjuvant de mare valoare în terapie. Se începe cu 2 lecții săptămînale, a 30 — 45 minute fiecare ședință, crescînd treptat cu cîte o ședință în fiecare săptămînă, ajungîndu-se la 6 ședințe pe săptămînă, a 60 — 75 minute fiecare (și durata lecției se ridică tot progresiv, de la 30 minute la 60 — 75 minute, crescîndu-se cu 10' — 15' de ședință) și lucrîndu-se cu sau fără aparate ajutătoare, pînă la o frecvență cardiacă de 120 — 140 pulsații pe minut. Este preferabil să se lucreze în trening și să se evite consumul exagerat de lichide și alimente după ședința de gimnastică medicală. De asemenea, este indicat ca cel puțin de 2 ori pe săptămînă lecția de gimnastică medicală să fie urmată de o scurtă ședință de saună (10 — 15 minute), cu caracter igienic, și de un masaj general de 20 minute.

Se va pune accent pe exercițiile de gimnastică abdominală, respiratorie și articulară, folosindu-se mișcări de amplitudine mare. Bicicleta ergometrică se dovedește eficientă în această terapie, lucrîndu-se la un ritm mediu de intensitate cu accelerări maximale de 5 — 6 secunde (1 — 2 accelerări pe minut).

Scanned with OKEN Scanner

Dintre activitățile sportive indicate în acest scop, recomandăm următoarele:
—alergarea (15 — 20 minute), practicată de 2 — 3 ori pe săptămînă, pînă la o frecvență cardiacă de 130 — 140 pulsații pe minut;
— mersul pe bicicletă, de 2 — 3 ori pe săptămînă (60 — 90 minute);
— vîslitul în timpul verii și toamnei, de 2 — 3 ori pe săptămînă (30 — 45 de minute);
— înotul, pe toată durata anului (ședințe săptămînale de 3 — 4 ori pe săptămînă a 30 — 40 minute);
— sporturile de iarnă (patinaj, săniuță, schi de fond și turism de iarnă), activități care pot fi de un real folos în terapia complexă a obezității. Ca o recomandare generală, va trebui să supraveghem ca ceea ce se cîștigă prin efort să nu fie înlocuit prin alimentație postefort. În același timp, nu poate fi neglijat, în tratamentul obezității, nici efectul psihologic pe care-l obținem prin sport, un tonus muscular mai bun, un psihotonus superior fiind premise de reușită și de cooperare a pacientului în această dificilă luptă.

CULTURA FIZICĂ LIBERĂ

Cultura fizică liberă se prescrie de comun acord medic-bolnav, în funcție de posibilitățile de realizare: mers pe jos, cros, ciclism, înot, patinaj, turism, tenis de cîmp, gimnastică, jocuri sportive etc. Opinăm în primul rînd pentru mersul pe jos, zilnic cîte 60 — 90 minute, sau chiar mai mult. Excursiile la mare sau la munte, cu mersul prelungit pe jos, în timpul vacanțelor, vin în rîndul al doilea. Pe lîngă efectele mișcării propriu-zise, rezultatele psihice obținute nu sînt deloc de neglijat. Bolnavul începe din nou să simtă plăcerea de a trăi activ și în aer liber.

Se pot practica și celelalte sporturi, dar moderat și ritmic. Nu sînt recomandate de la început eforturile fizice mari, bruște, sporadice, urmate de febră musculară, astenie, creșterea apetitului, sete exagerată. Efectele acestor excese, caracteristice de altfel bolnavilor în perioada de entuziasm în fața practicării sportului, sînt cunoscute. De regulă, în primul loc se potolește setea, cu bere sau sucuri, iar acasă sau chiar în excursie, se ingerează „caloriile consumate" anterior.

Eficiența culturii fizice în tratamentul obezității este incontestabilă. Chiar dacă sînt cazuri rezistente la slăbire (74, 75, 100), la marea majoritate a obezilor se remarcă următoarele efecte clinice:
— scăderea ponderală, datorită atît consumului energetic crescut, cît și reducerii concomitente a ingestiei energetice în cadrul unui regim hipocaloric;
— reducerea apetitului;
— ameliorarea condiției psihice;
— creșterea capacității de efort și de muncă;
— îmbunătățirea ventilației pulmonare (101);
— scăderea tensiunii arteriale.

★

În concluzie, trebuie să se știe că din tratamentul obezității este imposibil de eliminat cultura fizică. Eficiența sa maximă se obține prin exerciții fizice

moderate, dar zilnice, practicate toată viața (2). Detalii asupra practicării exercițiilor fizice se găsesc în indicația bibliografică 106.

C. MODIFICĂRI PRODUSE PRIN CULTURA FIZICĂ

În literatura de specialitate, există multe controverse legate de terminologia și conținutul noțiunii de cultură fizică, exercițiu fizic și antrenament. Exercițiul fizic este un complex de mișcări ordonate, voluntare, practicate pe o perioadă limitată de timp (cîteva minute sau, mai rar, cîteva ore), de regulă sub forma diferitelor sporturi sau jocuri sportive. Antrenamentul reprezintă practicarea cu regularitate a exercițiului fizic. Atît exercițiul fizic, cît și antrenamentul, eșalonate programat în timp, alcătuiesc cultura fizică.

Această delimitare de termeni este deosebit de necesară deoarece efectele metabolice trebuie diferențiate:

— în timpul exercițiului fizic;
— după exercițiul fizic;
— în perioada antrenamentului.

În figura II.7.8., redăm diferitele modificări metabolice în timpul activității fizice (74):

— hipercaptarea musculară a AGL apare imediat după debutul exercițiului fizic și revine la normal după încetarea acestuia;

— mobilizarea AGL din țesutul adipos crește la cîteva minute după startul exercițiului și persistă cîteva minute după ce se oprește mișcarea;

— trigliceridemia se reduce foarte puțin în timpul exercițiului, dar scăderea sa este pregnantă în timpul antrenamentului;

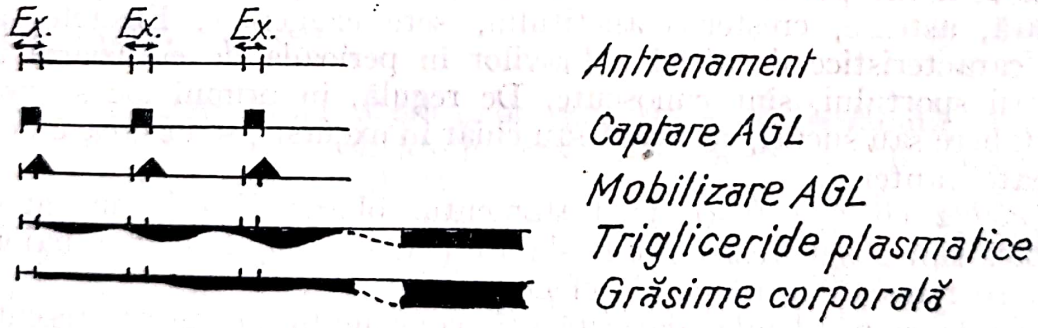


Fig. II.7.8. — Modificări metabolice induse de activitatea fizică (74).

— diminuarea grăsimii corporale este nesemnificativă în timpul exercițiului fizic, dar devine impresionantă în perioada antrenamentelor și după consumarea acestora.

De multe ori, este dificil de separat modificările induse în cele trei circumstanțe: exercițiu, postexercițiu și antrenament. O explicație a acestui fenomen ar fi tocmai „memoria metabolică", ce a fost amintită în Cap. II. Este vorba de inducerea unor modificări metabolice și hormonale de către exercițiul fizic, modificări care persistă ore sau zile după exercițiu. Așa este cazul cu activitatea

Scanned with OKEN Scanner

„ciclurilor nefolositoare", cu creşterea HDL, sau creşterea legării insulinei de receptorii membranei (108 — 111).

Von detalia în continuare:

— modificările compoziţiei corpului,
— efectul asupra foamei şi apetitului,
— modificările hormonale,
— modificarea metabolismului celular,
— modificarea fluxului sanguin.

c.1. MODIFICĂRILE COMPOZIŢIEI ŞI GREUTĂŢII CORPORALE

Studiile lui Björntorp şi colab. (74 — 78, 96, 100) arată următoarele efecte ale exerciţiului fizic şi antrenamentului asupra greutăţii şi compoziţiei corporale:

— scăderea ponderală este certă la majoritatea obezilor;

— aceasta se realizează prin reducerea grăsimii corporale, la rîndul ei produsă de scăderea semnificativă a volumului adipocitar şi nu a numărului de adipocite;

— concomitent, se produce o creştere a masei musculare (fig. II.7.9) insuficientă însă pentru a nu influenţa greutatea corporală;

— în accepţiunea că se practică exerciţii fizice viguroase cîte 30'/zi, de două ori pe săptămînă, fără a se modifica alimentaţia, durata necesară a antrenamentului pentru a produce scăderea ponderală este de minimum 2 luni;

— practicarea unor activităţi fizice de intensitate mai redusă va avea un efect mai atenuat asupra greutăţii corporale;

— după o anumită perioadă — greu definibilă — antrenamentul nu se mai însoţeşte de scădere ponderală, ci de o stabilizare a greutăţii, fenomen care pînă azi nu are o explicaţie clară;

— este posibil ca antrenamentul să acţioneze prin modificarea atît a apetitului, cît şi a volumului celular;

— scăderea volumului adipocitar prin creşterea activităţii fizice este mult mai redusă decît cea produsă prin dietă hipocalorică;

— activitatea fizică scade mai mult acel volum adipocitar care iniţial era mai mare, ceea ce explică diferenţele regionale ale efectului culturii fizice.

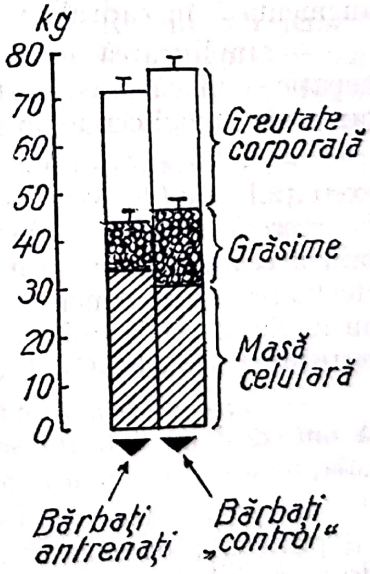


Fig. II.7.9. — Compoziţia corpului la subiecţi antrenaţi, comparativ cu martorii neantrenaţi (74).

c.2. EFECTUL ASUPRA REGLĂRII FOAMEI ŞI APETITULUI

În obezitatea hipertrofică, antrenamentul, asociat unei ingestii alimentare normocalorice, produce la început o diminuare a foamei şi apetitului, urmată de scăderea ingestiei calorice şi reducerea ponderală (74).

Aceste modificări se atenuează treptat, bilanțul energetic se echilibrează, iar scăderea ponderală încetează.

În cea mai mare parte, explicația acestor fapte rezidă în variațiile în concentrația insulinei — așa cum vom arăta mai departe.

În obezitatea hiperplazică, diminuarea foamei, a ingestiei calorice și, deci, scăderea ponderală sînt mult mai reduse (74).

c.3. MODIFICĂRI METABOLICE. VARIAȚIA CONCENTRAȚIEI PLASMATICE A SUBSTRATURILOR ENERGOGENE

Glicemia nu se modifică după antrenament la normoponderali și la obezii nediabetici. Ea scade numai la diabetici.

Toleranța la glucide este îmbunătățită după antrenamentul fizic viguros la normoponderali sau la obezii nediabetici (74). Explicația rezultă din următoarele constatări (74, 85, 107):

— captarea musculară a glucozei crește progresiv la 2 — 3′ după începerea exercițiului fizic, concomitent cu o considerabilă augmentare a lactatului seric;

— *output*-ul splanchnic al glucozei crește semnificativ în timpul exercițiului fizic;

— gluconeogeneza hepatică din lactat, piruvat și alanină este de asemenea augmentată în cadrul exercițiului fizic;

— amplificarea *output*-ului splanhnic al glucozei și a gluconeogenezei hepatice explică cvasiconstanța glicemiei în timpul exercițiului fizic; se ajunge rareori la hipoglicemie, în special la subiecți înfometați sau la hepatici.

— *AGL-emia* este un martor metabolic prompt al modificărilor induse de exercițiul fizic (74, 89). La începutul capitolului, am arătat variația AGL-emiei ca expresie a necesităților energogene. Explicația acestor modificări se face prin aceea că celula adipoasă este mai sensibilă la stimulii lipolitici, după efectuarea antrenamentului fizic. Cu toate acestea, la obezi antrenamentul nu modifică AGL-emia, în timp ce glicemia crește (74). Fenomenul se datorește hipercaptării AGL de către mușchi, fapt care nu se petrece cu glicerolul (74).

— *Aminoacidemia* nu a fost studiată în timpul și după antrenamentul fizic la om, deși importanța sa, privită prin prisma gluconeogenezei, a ciclului „alanină-glucoză" și a secreției de insulină este deosebită (74).

Exercițiul fizic riguros și prelungit se însoțește de creșterea catabolismului proteic, proteoliză musculară și amplificarea utilizării alaninei de către ficat, deși balanța azotată devine numai rareori negativă. Antrenamentul fizic metodic, planificat, nu se însoțește de aceste modificări, ci de hipertrofia masei musculare cu acumularea glicogenului (107):

— *Lipidele și lipoproteinele plasmatice* (74 — 78, 92, 96, 100). Efectele exercitate de antrenamentul fizic asupra lipidelor și lipoproteinelor plasmatice sînt următoarele (74):

— reducerea cu 40% a trigliceridemiei și a VLDL;

— scăderea moderată a colesterolemiei, fără afectarea semnificativă a LDL.

Mecanismul acestor variații se explică fie prin scăderea precursorilor lipidici consecutiv reducerii ingestiei calorice, fie prin creșterea activității LPL (efect neadmis de unanimitatea autorilor).

— Un alt efect al antrenamentului fizic este scăderea concentrației acizilor grași polinesaturați, comparativ cu cei saturați, datorită, probabil, oxidării preferențiale a primilor de către musculatură (92).

— O consecință benefică deosebit de importantă a antrenamentului fizic este creșterea concentrației HDL.

c.4. MODIFICĂRI HORMONALE

În exercițiul fizic, se produc următoarele modificări hormonale:

— creșterea noradrenalinei și adrenalinei (88);

— creșterea secreției glucagonului (90);

— creșterea moderată a secreției STH și cortizolului (112);

— scăderea secreției și a concentrației plasmatice a insulinei (74, 90, 91, 112).

Antrenamentul modelează aceste modificări în sensul că persistă doar scăderea IRI (74), STH nu se modifică, iar cortizolul se comportă nesemnificativ (74).

S-au emis numeroase ipoteze cu privire la explicarea ameliorării hiperinsulinismului în obezitate după antrenamentul fizic (74). Recent, s-a demonstrat că antrenamentul fizic la adulții sănătoși face să crească numărul de receptori insulinici pe monocite și amplifică legarea hormonului de către aceștia. Fenomenul este prezent chiar dacă antrenamentul nu a produs modificări ale compoziției corporale sau scăderea ponderală (110). Mai înainte, Björntorp (74), arătase că, după fiecare perioadă de exercițiu, se produce o creștere semnificativă a sensibilității tisulare la insulină, efect benefic, care durează cîteva zile („memorie metabolică"). Antrenamentul ar fi deci o sumă de astfel de efecte favorabile (74).

Faptele prezentate au o semnificație deosebită:

— în primul rînd, demonstrează că exercițiul fizic și antrenamentul au efecte benefice, chiar fără a afecta greutatea corporală;

— în al doilea rînd, constituie o indicație de aplicare a lor în celelalte boli în care există hiperinsulinism: diabetul zaharat de tip adult, cardiopatia ischemică, alte manifestări clinice ale aterosclerozei sau, chiar, și în diabetul zaharat insulinodependent. Într-adevăr, există numeroase comunicări în care s-a demonstrat efectul favorabil al antrenamentului în aceste boli (77, 78, 81 — 85, 113).

c.5. MODIFICĂRI HEMODINAMICE

Cea mai semnificativă modificare hemodinamică produsă de exercițiul fizic este creșterea fluxului sanguin în teritoriul musculaturii scheletice, concomitent cu amplificarea extracției oxigenului de către mușchi (87). Acestea sînt consecința scăderii rezistenței arteriale musculare, scăderii rezistenței circulației venoase de reîntoarcere și, deci, a creșterii debitului

Scanned with OKEN Scanner

sanguin cardiac (87). Totodată, se produce o vasoconstricție arterială tegumentară, deoarece între cele două teritorii vasculare — tegumentar și muscular — există o competiție în timpul exercițiului (87).

După antrenamentul fizic, modificările hemodinamice sînt mult mai atenuate.

c.6. MODIFICĂRI PRODUSE DE EXERCIȚIUL FIZIC ȘI DE ANTRENAMENT ÎN OBEZITATEA HIPERPLAZICĂ

Răspunsului organismului cu obezitate hiperplazică la exercițiul fizic și la antrenament se deosebește mult de răspunsul organismului cu obezitate hipertrofică. Björntorp și colab. (74, 76) au arătat că:

— antrenamentul riguros, practicat timp de 6 luni, produce fie o scădere ponderală minimă, fie nu influențează deloc greutatea corporală;

— volumul adipocitar nu este redus după antrenament;

— numărul de adipocite nu este influențat;

— masa totală a țesutului adipos (MTTA) nu este scăzută;

— IRI scade, glicerolul plasmatic crește, toleranța la glucoză nu se modifică, ceea ce conduce la concluzia că apare creșterea sensibilității periferice la insulină;

— concentrația noradrenalinei și a STH crește moderat, iar eliminarea urinară a cortizolului este redusă.

Toate acestea demonstrează că antrenamentul fizic nu are efecte favorabile în obezitatea hiperplazică. Faptul că ameliorează hiperinsulinismul demonstrează totuși că ar putea interveni în reducerea foamei și deci a ingestiei calorice.

D. ACCIDENTE, PRECAUȚII ȘI CONTRAINDICAȚIILE CULTURII FIZICE ÎN OBEZITATE

Cel mai grav accident al exercițiului fizic este reprezentat de aritmiile letale (74). Se mai descriu crize de angină pectorală, creșterea tensiunii arteriale sau aritmii care cedează la repaus.

Mai rar, apar complicații ale aparatului locomotor (74).

Contraindicațiile culturii fizice în obezitate sînt legate de prezența complicațiilor și/sau asociațiilor morbide. În general, nu există contraindicații absolute, ci doar precauții în cazurile de organopatii severe, unde se va indica practicarea culturii fizice medicale.

II.7.4. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

A. GENERALITĂȚI

Întrebuințarea medicamentelor nu este o regulă în tratamentul obezității. Fiecare medic și fiecare obez trebuie să știe acest lucru și să nu aștepte de la miraculoasele „tablete de slăbit" efecte pe care ar trebui să le obțină printr-un regim hipocaloric riguros, permanent și controlat (2).

Scanned with OKEN Scanner

Dacă totuşi se decide utilizarea medicaţiei, aceasta se face (2):

— pentru a inhiba foamea şi apetitul crescut, uneori deosebit de chinuitor al obezului;

— pentru a stimula catabolismul general al organismului şi în felul acesta să negativeze balanţa energetică (Ei < Ec);

— pentru a favoriza diureza în cazurile în care există o retenţie hidrică accentuată.

Se cunosc mai multe categorii de medicamente care se utilizează în tratamentul obezităţii începînd cu 1937, an în care a fost dovedit pentru prima dată efectul anorexigen al amfetaminelor. Ele au ca punct de acţiune fie sistemul nervos central (anorexigenele), fie creşterea calorigenezei (hormonii tiroidieni) sau a mobilizării lipidelor. Faptul că pînă acum s-au descris numeroase medicamente cu această destinaţie terapeutică înseamnă că de fapt nu sîntem încă în posesia medicamentului ideal. Acesta ar trebui:

— să posede o limită de securitate mare;

— să nu producă efecte secundare;

— să nu inducă obişnuinţă.

Prezentăm în continuare medicamentele utilizate în tratamentul obezităţii conform sistematizării lui Bray (8, 121), modificată în parte de noi. Precizăm că anorexigenele prezentate au fost aprobate de „Drug Enforcement Agency" (DEA) din S.U.A. (8).

— *Medicamente care acţionează asupra sistemului nervos central, suprimînd apetitul (anorexigenele)*

— *Anexa II**

— D-amfetamina (Actedron)
— Metamfetamina (Pervitin, Drinalgo)
— Fenmetrazina (Gracidin, Preludin, Anapetol şi derivatul Gafilon)

— *Anexa III**

— Fendimetrazina (Plegine)
— Benzfetamina (Didrex)
— Fentermina (Ionamin, Linyl, Duromin, Miraprent)
— Clorfentermina (Pre-state, Lucofen, Avicol, Desopimon)
— Clortermina (Veranil, Tepanil)
— Dietilpropiona (Fenuate, Regenon, Silutin)
— Mazindol (Sanorex, Teronac)

— *Anexa IV**

— Fenfluramina (Pondimin, Ponderax, Obetrol)

* Sistematizare impusă de „Drug Enforcement Agency" (8).

Medicamente calorigene

— Hormonii tiroidieni
— Dinitrofenolul
— Hormonul somatotrop

Medicamente care cresc mobilizarea lipidelor

— Gonadotrofina corionică umană

— *Medicamente care interferează cu absorbția intestinală.*

— Biguanidele
— Medicamente care blochează absorbția glucozei
— Medicamente care blochează absorbția lipidelor

Medicamente care acționează la nivelul stomacului (anorexigenele periferice, „masă de umplere")

— Metilceluloza
— Carrugan (lactalbumină și acid tartric)
— Carragenat de sodiu (extract de alge)
— Pseudofage (poliozid manuronic)
— Nestargel (făină de roșcove)
— Fucapan (celuloză)
— Gastrofibran (pulbere de fibrină bovină)

Medicamente blocante metabolice

— Hidroxicitratul.

Diureticele

Medicamente utilizate în cazuri particulare

— Progesteronul

★

Au mai fost descrise și alte medicamente utilizate în terapia obezității, cum sînt, de exemplu, unele psihotrope. Nu am considerat ca logică introducerea lor în schema prezentată anterior.

Vom detalia în continuare farmacologia clinică a celor mai importante medicamente menționate.

B. MEDICAMENTE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL, INHIBÎND APETITUL (ANOREXIGENE CENTRALE)

Marea majoritate a anorexigenelor fac parte din grupa amfetaminelor sau sînt agenți înrudiți cu acestea. Toate sînt de fapt derivați ai fenetilaminei (fig. II.7.10).

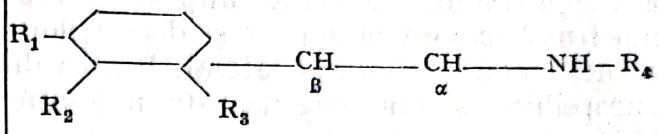
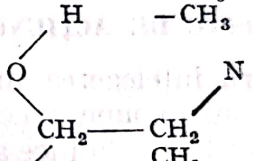
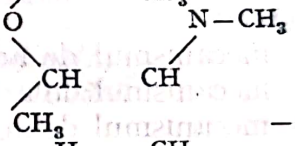
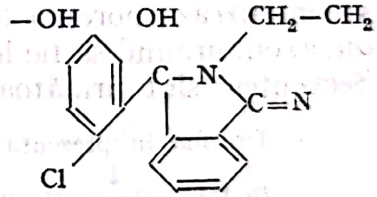
Compusul	Denumirea comercială	Structura
Fenetilamină		
		R_1 R_2 R_3 β α R_4
Dopamină		OH OH H H H H
Norepinefrină	Levophed	OH OH H OH −H H
Epinefrină	Adrenalină	OH OH H OH −H CH_3
d-l Amfetamină	Benzedrină	H H H H $-CH_3$ H
d-Amfetamină	Dexedrine	H H H H $-CH_3$ H
Metamfetamină	Desoxyn	H H H H $-CH_3$ CH_3
Fenmetrazină	Preludin	H H H 
Fendimetrazină	Plegine	H H H 
Benzfetamină	Didrex	H H H H CH_3 $-CH_3$
Fentermină	Ionamin	H H H H $(CH_3)_2$ $-CH_2$ H
Clorfentermină	Presate	Cl H H H $(CH_3)_2$ H
Clortermină	Voranil	H H Cl H $(CH_3)_2$ H
Mazindol	Sanorex	Cl H H 
Dietilpropion	Tenuate	H H H =O CH_3 $(C_2H_5)_2$
Fenfluramină	Pondimin	H CH_3 H H CH_3 C_2H_5
Fenilpropanolamină	Propadrine	H H H OH CH_3 H

Fig. 11.7.10. — Structura chimică a fenetilaminei și a medicamentelor înrudite (8).

În anul 1887, Edeleano a sintetizat pentru prima dată amfetamina, iar în 1927, Alles descrie proprietățile sale psihofarmacologice: reducerea oboselii, inducerea stării de hiperalertare, euforie și creșterea capacității energetice (8). În anul 1937, a fost descris efectul anorexigen al acestor medicamente de către trei grupe de cercetători: Nathanson, Ulrich și Myerson (cit. de 8). În anul 1947, Harris și colab. (cit. de 8) demonstrează că efectul major al amfetaminelor este reducerea ingestiei alimentare. Era atunci vorba de sulfatul de d-L-amfetamină. Ulterior s-au sintetizat numeroși compuși cu proprietăți anorexigene, dar care au efecte psihofarmacologice de intensitate mai redusă.

Scanned with OKEN Scanner

a. STRUCTURĂ CHIMICĂ

În fig. II.7.10, este prezentată structura chimică a fenetilaminei, de la care se pleacă în sinteza transmițătorilor adrenergici (dopamina, norepinefrina, epinefrina), a amfetaminelor și derivaților săi (8). Toate substanțele conțin un inel „fenil" și un lanț lateral. Pentru disocierea efectelor cardiovasculare, neuropsihice și anorexigene este necesară producerea a patru modificări chimice (8):

— hidroxilarea lanțului lateral;
— substituirea carbonului alfa cu un grup metil;
— substituirea azotului terminal cu grupuri metil, etil, benzil;
— substituirea inelului fenil cu grupuri electronegative cum sînt Cl^- sau CF_3^-.

b. MECANISME DE ACȚIUNE ȘI EFECTE

Pentru înțelegerea mecanismului de acțiune al anorexigenelor amfetaminice, vom expune succint:

— bazele biochimice ale joncțiunii sinaptice din sistemul nervos central adrenergic;
— mecanismul de acțiune al amfetaminelor;
— mecanismul de acțiune al mazindolului;
— mecanismul de acțiune al fenfluraminei.

b.1. BAZELE BIOCHIMICE ALE JONCȚIUNII SINAPTICE ADRENERGICE

La nivelul joncțiunii sinapsei adrenergice din sistemul nervos central, se sintetizează norepinefrina (plecîndu-se de la tirozină), care va fi eliberată din axon, urmînd să fie legată de receptorii specifici din terminația neuronală. Secvențele sînt următoarele (fig. II.7.11) (8, 121):

— Tirozina în prezența tirozinhidroxilazei
↓
— DOPA (dihidroxifenilalanină)
↓
— în prezența DOPA-decarboxilazei
↓
DOPAMINA
↓
— Dopamina este fie depozitată în granule fie
↓
— se convertește în norepinefrină prin acțiunea dopaminhidroxilazei
↓
— norepinefrina se găsește în axon sub două forme:
— depozitată în granule împreună cu dopamina sau
— extragranular
↓
— norepinefrina extragranulară poate urma următoarele căi:
— să fie oxidată de monoaminoxidază
— să fie încorporată în granule
— să fie eliberată la nivelul terminației nervoase.
↓
— norepinefrina extragranulară împreună cu cea granulară, odată eliberate la nivelul terminației nervoase, se pot înscrie pe următoarele căi:

Scanned with OKEN Scanner

— să acţioneze asupra receptorilor specifici neuronali;
— să fie reacumulată în citoplasma axonului neuronal;
— să fie metilate de către catecol-O-metiltransferază (COMT).

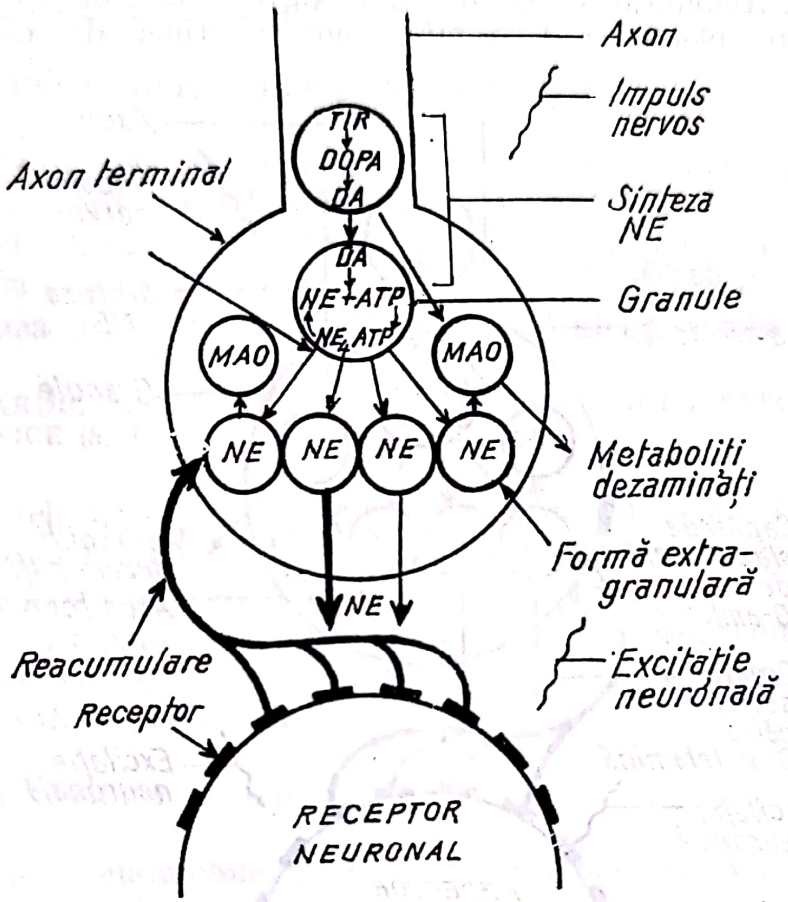


Fig. II.7.11. — Bazele biochimice ale joncţiunii sinaptice adrenergice (8).

TIR. = Tirozină; DOPA. = Dihidroxifenilalanină; DA. = Dopamină; NE. = Norepinefrină; ATP. = Adenozintrifosfat; MAO. = Monoaminooxidază.

b.2. MECANISMUL DE ACŢIUNE AL AMFETAMINELOR

Mecanismul de acţiune al amfetaminelor la nivelul joncţiunii sinaptice adrenergice este redat în fig. II.7.12.

Se recunosc următoarele secvenţe:

— În doze mari, amfetaminele produc eliberarea norepinefrinei din creier, modificînd stocarea şi metabolismul ei.

— În doze mici, medicamentele cresc *turnover*-ul dopaminei şi norepinefrinei extragranulare, facilitînd eliberarea lor din axon.

— Totodată amfetaminele împiedică reacumularea norepinefrinei în citoplasma axonală.

— Blocarea sintezei norepinefrinei de către amfetamine se pare că este un efect minor.

Efectul final al amfetaminelor este deci creşterea disponibilităţii de norepinefrină la nivelul receptorilor neuronali (8).

Anorexia produsă de amfetamine este inhibată de blocarea completă a sintezei norepinefrinei sau prin pretratare cu p-clorfenilalanină sau cyproheptidină (8). Amplificarea efectului anorexigen se face de către desmetilimipramină, care blochează recaptarea norepinefrinei de către terminaţia axonală (8).

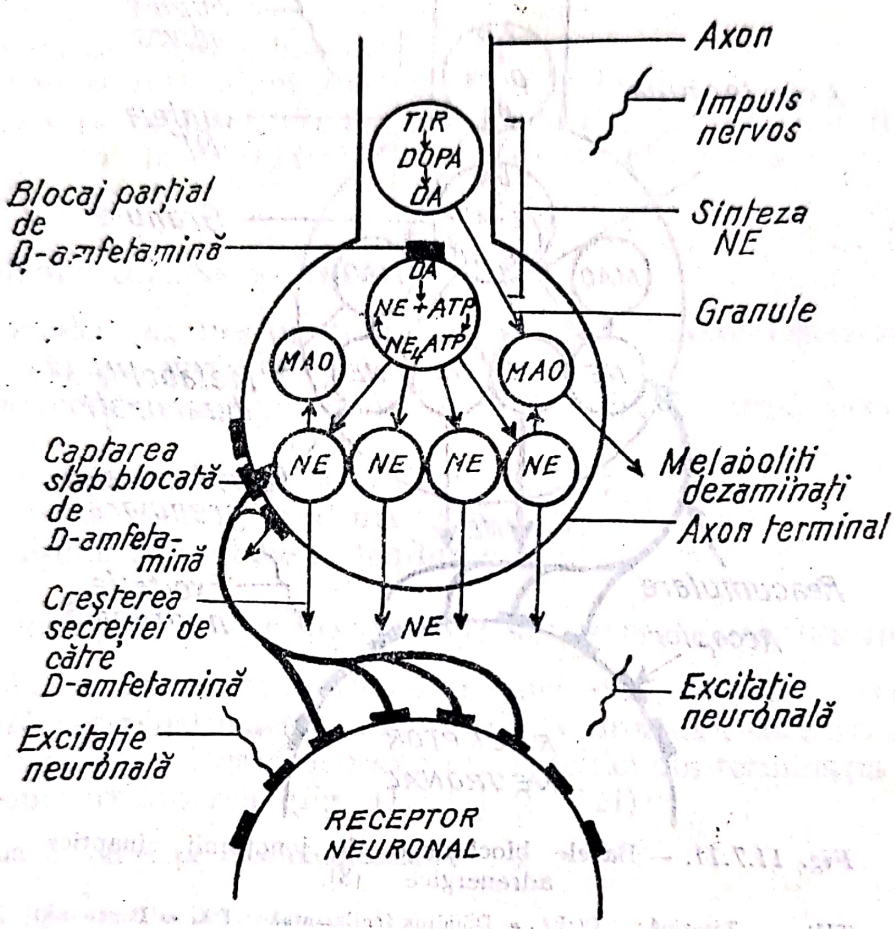


Fig. II.7.12. — Acţiunea amfetaminelor asupra joncţiunii sinaptice adrenergice (8).

TIR. = Tirozină; DOPA. = Dihidroxifenilalanină; DA. = Dopamină; NE. = Norepinefrină; ATP. = Adenozintrifosfat; MAO. = Monoaminooxidază.

b.3. MECANISMUL DE ACŢIUNE AL MAZINDOLULUI

Mazindolul creşte disponibilitatea de norepinefrină la nivelul receptorilor neuronali, dar nu prin amplificarea eliberării mediatorului din axon, ci prin blocarea reacumulării sale în citoplasma axonală (8).

b.4. MECANISMUL DE ACŢIUNE AL FENFLURAMINEI

Mecanismul de acţiune al fenfluraminei se deosebeşte radical de cel al amfetaminelor. Se cunosc pînă în prezent următoarele acţiuni (8):

— reduce concentraţia serotoninei şi metabolitului său acidul 5-hidroxiindolacetic în creier;

— blochează acţiunea dopaminei asupra receptorilor specifici, crescînd deci indirect metabolismul său;

— fenfluramina antagonizează unele efecte ale amfetaminelor, cum ar fi hipertermia şi vasoconstricţia;

— acţiunea fenfluraminei este inhibată de medicamentele care se interferează cu metabolismul serotoninei şi dopaminei.

b.5. EFECTE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Toate anorexigenele menţionate anterior produc stimularea sistemului nervos central şi creşterea activităţii locomotorii (8,121).

Aceste efecte sînt mai pregnante în cazul amfetaminei şi metamfetaminei şi mai reduse în cazul fenfluraminei (8, 121).

Fenfluramina are efecte combinate: stimulante şi inhibante (8, 121).

b.6. EFECTE CARDIOVASCULARE ŞI RESPIRATORII; ALTE EFECTE AMFETAMINICE (8, 121)

Medicamentele amfetaminice cresc frecvenţa cardiacă, cresc tensiunea arterială sistolică şi diastolică.

Frecvenţa respiratorie este de asemenea crescută.

Produc dilatare papilară şi ascensiunea temperaturii corporale.

Aceste efecte sînt descrise în special în cazul amfetaminei; fenmetrazina posedă doar 1/3 din intensitatea lor.

b.7. EFECTE METABOLICE (8, 121)

Amfetamina, metamfetamina şi fenmetrazina cresc AGL-emia şi glicerolemia.

Fenfluramina inhibează lipoliza, acţionînd asemănător insulinei şi crescînd totodată utilizarea glucozei de către adipocit.

Mazindolul nu are nici un efect asupra metabolismului lipidic.

b.8. METABOLISMUL AMFETAMINELOR ŞI DERIVAŢILOR SĂI

Toţi compuşii prezentaţi se administrează oral. Concentraţia plasmatică maximă este atinsă după 1 — 2 ore, iar timpul de înjumătăţire al activităţii plasmatice este de aproximativ 30 ore (8,121). Majoritatea lor se elimină prin urină (8).

c. INDICAŢII, POSOLOGIE, EFICIENŢĂ

Anorexigenele amfetaminice sînt *indicate* în obezitatea hiperfagică pe o durată de 2 — 4 săptămîni în scopul de a ajuta bolnavul să tolereze regimurile hipocalorice.

Scanned with OKEN Scanner

La noi în țară, se comercializează două preparate: Silutin[R] și Desopimon[R].

Silutin[R] se prezintă sub forma de drageuri; un drageu conține 0,025 g clorhidrat de dietilpropionă (sinonim: Tenuate). Se administrează un drageu de trei ori pe zi, cu 30 minute înainte de mese.

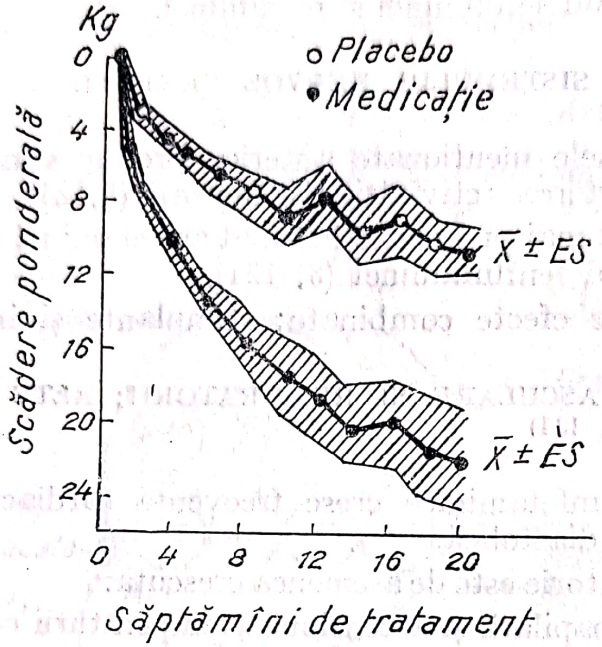


Fig. II.7.13. — Efectul medicației amfetaminice asupra greutății, comparativ cu administrarea de placebo (8).

Desopimon[R] se prezintă sub formă de comprimate; un comprimat conține 0,025 g clorhidrat de clorfentermin (sinonim: Pre-state). Se administrează un comprimat de trei ori pe zi cu 30 minute înaintea meselor.

Eficiența acestor preparate este satisfăcătoare (122). În urma unor trialuri de mare anvergură și acuratețe, efectuate sub egida lui „Food and Drug Administration", s-a constatat că anorexigenele amfetaminice produc, prin diminuarea apetitului, o marcată scădere ponderală, semnificativă din punct de vedere statistic, atunci cînd este comparată cu un grup ce a fost tratat cu placebo (test dublu orb) (8, 121) (fig. II. 7.13).

Nu se cunosc efectele de durată ale acestor medicamente. Durata maximă a utilizării lor în studiul amintit a fost de 20 —24 săptămîni (8, 121).

Astăzi se consideră că dintre amfetaminele anorexigene prezentate la începutul acestui capitol trebuie reținute doar cinci (8, 121):

— Dietilpropiona (Silutin)
— Clortermina
— Clorfentermina (Desopimon)
— Fenilfluramina
— Mazindolul.

Scanned with OKEN Scanner

Fenilfluramina se va administra în special la obezii diabetici, fiind parțial contraindicată la cei cu antecedente depresive sau boli psihice. În aceste cazuri, se vor prefera celelalte patru medicamente. La obezii hipertensivi, se indică Mazindolul.

d. EFECTE ADVERSE, PRECAUȚII, CONTRAINDICAȚII

Efectele adverse ale anorexigenelor amfetaminice sînt redate în tabelul II.7.6.

În cazul celor două preparate de uz curent în țara noastră, Silutin și Desopimon, se menționează următoarele *efecte secundare:*

— *pentru Silutin:* foarte rar senzația de uscăciune a gurii, sete, constipație;

— *pentru Desopimon:* aceleași ca și pentru Silutin, la care se adaugă (tot cu o frecvență redusă): amețeli, insomnii sau paradoxal somnolență, disurie, midriază, cefalee, hiperhidroză, raș tegumentar.

Precauțiile și contraindicațiile anorexigenelor amfetaminice sînt:

— glaucomul;
— hipertiroidismul;
— feocromocitomul;
— stările de agitație;
— ateroscleroza avansată;
— hipertensiunea arterială;
— aritmiile cardiace.

Dintre stările fiziologice, menționăm:

— alăptarea și sarcina;
— copiii sub 12 ani.

Trebuie să menționăm de asemenea faptul că utilizarea necontrolată și de lungă durată a amfetaminelor anorexigene se însoțește de „obișnuință", iar suspendarea bruscă a unui astfel de tratament este urmată de depresie psihică (121).

Din acest motiv, medicamentele amfetaminice au fost grupate conform anexelor II, III și IV din lista prezentată. Este logic deci să le utilizăm, în măsura în care este posibil, pe cele din anexele III (Silutin și Desopimon) sau IV.

e. ALTE ANOREXIGENE DE TIP CENTRAL

Deși la animale s-a demonstrat efectul anorexigen al *colecistokininei* și *glucagonului*, acesta nu a fost confirmat la om (121). Nu există studii sistematice privind utilizarea lor în tratamentul obezității.

C. MEDICAMENTE CALORIGENE

Se cunosc trei tipuri de medicamente „calorigene", care au fost utilizate în tratamentul obezității: hormonii tiroidieni, dinitrofenolul și hormonul somatotrop (8, 119, 121). Pentru fiecare din ele au fost efectuate trialuri,

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II.7.6.

Efectele adverse ale anorexigenelor comparativ cu placebo. Cifrele reprezintă raportul: % bolnavi tratați cu medicament/% bolnavi tratați cu placebo (după Bray, 8)

Medicamentul	Cefalee	Insomnie	Nervozitate	Slăbiciune sau fatigabilitate	Depresie	Ameţeli	Hipertensiune	Tahicardie	Palpitaţii	Uscarea mucoasei bucale	Greţuri	Disconfort abdominal	Constipaţie	Diaree	Edeme	Poliurie
Amfetamină	2,2	6,9	2,1			6,3										
Metamfetamină				0,9	1,2		38	30	25	1,6	1,8	0,9	2,7	—	—	1,8
Fenmetrazină	0,9	6,5	5,5	1,3	0,4	5,6	5	1,7	20	3,8	3,3	0,4	1,6	—	2,3	0
Fendimetrazină	0	4,6	1,4	—	0,9	6,6	—	—	—	4,6	—	2,5	1,8	—	—	9,5
Benzfetamină	—	2,1	7,4	0	0	2,2	—	—	0,7	1,7	2	3	—	—	—	—
Fentermină	—	3,2	—	—	1	1,6	—	—	—	—	2,7	—	—	—	—	—
Clorfentermină	1,6	6,2	0,9	0,8	—	3,1	—	—	—	3,7	2,3	—	2,5	—	5	—
Clortermină	1,7	7,8	1,1	0,8	—	1,2	—	—	—	3,4	1,1	—	2,5	—	2,6	—
Dietilpropion	1,2	0,9	1,2	0,8	—	0,7	—	—	—	1,2	3,2	1,3	1,8	—	—	—
Mazindol	0,8	4,8	1,3	0,9	0,4	3,1	0	—	16	3,5	3,4	0,6	0,9	—	—	3,3
Fenfluramină	1,15	1,4	0,7	1	3,2	1	—		—	3	1,1	—	—	7,2	—	1,5
Placebo	3,4	1,8	3,6	2,8	1,1	1	0,1	0,3	0,1	3,1	1,4	2,7	3,7	—	1,8	—

Scanned with OKEN Scanner

care s-au dovedit a fi convingătoare doar într-un singur sens: *să nu subscriem la utilizarea lor.*

D. MEDICAMENTE CARE CRESC LIPOMOBILIZAREA

În scop lipomobilizator, a fost utilizată gonadotrofina corionică umană, concomitent cu un regim hipocaloric de 500 Kcal/24 ore. Rezultatele nu au fost concludente (8, 121), motiv pentru care nu recomandăm folosirea acestui hormon în tratamentul obezității.

E. MEDICAMENTE CARE INTERFEREAZĂ CU ABSORBȚIA INTESTINALĂ

Teoretic, ar fi două posibilități de utilizare a unor medicamente care interferează cu absorbția intestinală (121):

— biguanidele și alți produși ce produc scăderea absorbției glucozei;

— substanțe care scad absorbția grăsimilor alimentare („malabsorbție iatrogenă").

În practică, sînt utilizate doar *biguanidele,* care s-au dovedit a avea următoarele efecte favorabile în terapia obezității (4):

— reduc apetitul;

— produc o scădere ponderală moderată în primele 3 luni de tratament;

— ameliorează toleranța la glucoză;

— scad nivelul lipidelor și lipoproteinelor plasmatice.

Biguanidele se prezintă, deci, ca medicamente utile în tratamentul diabeticilor obezi.

F. MEDICAMENTE CARE ACȚIONEAZĂ LA NIVELUL STOMACULUI (ANOREXIGENE PERIFERICE)

Anorexigenul periferic disponibil la noi în țară este Gastrofibranul[R]. Acesta se prezintă sub formă de comprimate ce conțin pulbere de fibrină extrasă din sînge bovin, purificată și uscată (1 comprimat = 400 g pulbere fibrină).

Acțiunea sa anorexigenă se explică prin aceea că odată pătrunsă în stomac fibrina își mărește de cîteva ori volumul prin inbibare cu sucul gastric, realizînd un gel care totodată neutralizează aciditatea. Efectul anorexigen durează 4 ore.

Gastrofibranul este indicat în tratamentul obezităților hiperfagice. Fiind complet lipsit de toxicitate, el nu are nici o contraindicație. Preparatul se administrează de trei ori pe zi în doze de 4 — 5 comprimate, ingerate cu puțină apă, cu 30 minute înainte de masă. Dacă după o oră senzația de foame nu a dispărut, se mai pot administra 2 comprimate. Singurul efect secundar descris este flatulența, în cazul în care se depășesc dozele prescrise.

Durata tratamentului cu Gastrofibran este de 3 — 4 săptămîni. Efectele administrării sale sînt mulțumitoare.

G. MEDICAȚIA DIURETICĂ

Utilizarea diureticelor în terapia obezității are justificare numai în eventualitatea prezenței unui sindrom de retenție hidrosalină sau a hipertensiunii arteriale. În restul cazurilor, diureticele sînt mai degrabă proscrise decît prescrise.

H. MEDICAMENTE BLOCANTE METABOLICE: HIDROXICITRATUL

Deși încă nu a fost aplicat la om, hidroxicitratul se dovedește — în urma experimentelor pe animale — a fi un inhibitor al sintezei acizilor grași. Acțiunea se exercită prin inhibiția enzimei de clivaj a citratului (121).

I. MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN SITUAȚII PARTICULARE

A fost utilizat *progesteronul* în tratamentul sindromului Pickwick, unde a avut efect favorabil prin ameliorarea hipoventilației (121, 123). Mecanismul de acțiune nu este cunoscut. Nu există trialuri convingătoare în acest sens.

II.7.5. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

A. GENERALITĂȚI

În tratamentul obezității se întrebuințează, cu o frecvență și scopuri diferite, următoarele metode chirurgicale:

— operațiile de scurtcircuitare („by-pass") gastrointestinală;
— lipectomia sau paniculectomia;
— imobilizarea maxilarului (Jaw-Wiring);
— „lifting"-ul;
— provocarea de leziuni hipotalamice.

În mod neîndoielnic, importanța și extinderea acestor metode este diferită. Așa de exemplu, lipectomia și „lifting"-ul sînt operații estetice. Prima se utilizează în special pentru îndepărtarea „șorțului abdominal". Meyerowitz (cit. de 8) a extirpat 38,5 kg țesut adipos — ceea ce se pare că este un record în materie. Ambele metode sînt fără consecințe metabolice. Autorii menționează că după aceste operații plastice țesutul adipos se reacumulează în cîteva luni. Efectele la distanță sînt deci nule (8).

Provocarea de leziuni în hipotalamusul lateral prin implantarea unui electrod la acest nivel (Quaade, cit. de 8), este o operație deosebit de riscantă deoarece se poate instala o afagie permanentă, cașexie și exitus (8).

Imobilizarea maxilarelor timp de 8 — 10 săptămîni, printr-o metodă similară aceleia utilizată în caz de fracturi mandibulare, obligă bolnavul să ingereze numai lichide, ceea ce îi provoacă o scădere ponderală evidentă (8). Riscurile, decurgînd din inconvenientele stomatologice și posibilitatea aspira-

Scanned with OKEN Scanner

ției sucurilor digestive, sînt foarte mari (8). Nu recomandăm nici această metodă.

În anul 1954, Kremen (cit. de 8) comunică primul caz de obezitate la care s-a practicat „by-pass" intestinal. De atunci s-au realizat numeroase operații de acest tip, metoda stîrnind un entuziasm deosebit la început. Ulterior, datorită apariției unor redutabile complicații metabolice și gastrointestinale, indicația acestei intervenții a rămas doar pentru cazuri excepționale. În anul 1967, Mason și Ito (cit. de 8) efectuează primele operații de „by-pass" gastric. Și această metodă a fost abandonată, fiind urmată de complicații deosebite (8).

Vom analiza în continuare unele aspecte ale scurtcircuitării intestinale, *metodă pe care noi nu o recomandăm în tratamentul obezității decît în cazurile obezităților monstruoase, rezistente la tratamente dietetice riguros respectate și controlate și care, prin impresionantul plus ponderal transformă pe obez într-un infirm.*

B. METODELE „BY-PASS"-ULUI INTESTINAL

În fig. II.7.14 sînt redate schematic cele două variante ale „by-pass"-ului intestinal (8, 124 — 127):

— jejunoileostomia termino-terminală;

— jejunoileostomia termino-laterală.

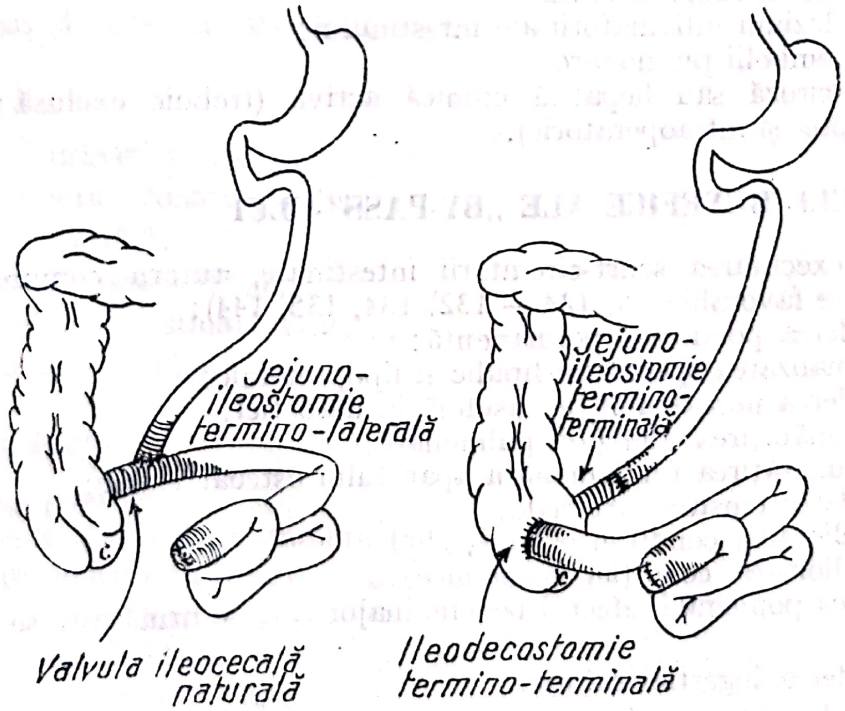


Fig. II.7.14. — Variantele „by-pass"-ului intestinal.

Prin aceste metode se scurtcircuitează între 6 — 8 m de intestin subțire (8). Din punct de vedere tehnic, anastomoza termino-laterală este mai simplă (8).

C. INDICAȚIILE ȘI CRITERIILE DE SELECȚIE

După Bray (8, 124 — 127, 135), efectuarea intervenției chirurgicale este indicată în următoarele circumstanțe:

— obezitatea în care plusul ponderal este de 45 kg peste greutatea ideală;
— vîrsta cuprinsă între 18 — 50 ani;
— obezitatea să fie prezentă în acest grad timp de 2 ani;
— încercări de tratament dietetic nereușite;
— prezența următoarelor complicații și/sau asociații morbide:
  — hipertensiune arterială;
  — sindrom Pickwick;
  — diabet zaharat;
  — insuficiență cardiacă congestivă;
  — sterilitate;
  — artroză degenerativă:
  — hiperlipoproteinemie;
— modul de viață trebuie să fie stabil;
— acceptiunea bolnavului să fie fermă atît referitoare la scurtcircuitare, cît și la eventualele complicații ulterioare;
— absența următoarelor organopatii:
  — nefropatii cu insuficiență renală;
  — miocardopatii severe;
  — leziuni inflamatorii ale intestinului;
  — embolii pulmonare;
  — ciroză sau hepatită cronică activă (trebuie exclusă prin punție-biopsie pre- și intraoperatorie).

D. EFECTELE BENEFICE ALE „BY-PASS"-ULUI

După executarea scurt-circuitării intestinale, autorii comunică următoarele efecte favorabile (8, 124 — 132, 134, 135, 144):

— scăderea ponderală permanentă;
— normalizarea spectrului lipidic și lipoproteinic;
— scăderea necesarului de insulină la diabetici;
— îmbunătățirea funcției pulmonare;
— îmbunătățirea funcțională a aparatului osteoarticular;
— scăderea tensiunii arteriale;
— ameliorarea condiției psihice;
— ameliorarea condiției economice.

Scăderea ponderală, efectul benefic major care se urmărește se realizează prin:

— scăderea ingestiei calorice;
— malabsorbția nutrimentelor ingerate.

Scanned with OKEN Scanner

Consecutiv acestor efecte, se obţin scăderi ponderale de 11 — 140 kg în primul an după intervenţie (8).

E. COMPLICAŢII, EFECTE SECUNDARE

Pe cît de spectaculoasă este scăderea ponderală sau ameliorarea metabolică, pe atît de mare este numărul şi frecvenţa complicaţiilor postoperatorii. Acestea creează probleme terapeutice deosebite atît chirurgului, cît şi internistului sau specialistului în nutriţie. Sintetizînd datele din literatură, Bray (8) preconizează următoarele situaţii privind tabloul complicaţiilor bolnavului scurtcircuitat.

Complicaţii majore

Precoce:

— mortalitate postoperatorie (3,1%);
— embolie pulmonară (2%);
— infecţia plăgii (7,8%);
— hemoragie gastrointestinală (3,1%);
— insuficienţă renală (2,8%);
— tetanie sau diselectrolitemie severă (4,3%);
— greţuri şi vărsături severe (2,8%).

Tardive:

— calculi urinari (3,2%);
— hepatopatie cronică (2,3%);
— anemie (2,3%);
— colecistită acută (7%);
— obstrucţie intestinală (1,9%);
— megacolon (4,8%).

Complicaţii minore

— diaree (100%);
— anomalii electrolitice minore (40%);
— hipoproteinemie (70%);
— vărsături (45%);
— poliartrită (2,2%);
— căderea părului (3,5%);
— deficit vitaminic (> 80%);
— malnutriţie (> 80%).
Reanastomoză (3,7%).

Scanned with OKEN Scanner

II.7.6. ALTE METODE TERAPEUTICE ÎN OBEZITATE

A. TRATAMENTUL OBEZITĂȚII ÎN STAȚIUNILE BALNEARE

Tratamentul balnear al obezității este complex, urmărind utilizarea de mijloace diferite în scopul obținerii de rezultate optime. Printre mijloacele folosite, menționăm: dieta, gimnastica medicală, balneoterapia, tratamentul medicamentos, psihoterapia.

Dieta folosită nu are nimic deosebit de dieta hipocalorică menționată anterior. În stațiunile noastre se folosește însă o dietă destul de bogată caloric: 1 850 calorii (105 g proteine, 50 g lipide, 250 g glucide). Motivarea ar fi ca, în cele 3 — 4 săptămîni cît bolnavul rămîne în stațiune, limitarea caloriilor fiind ușoară, dieta va fi ușor suportată și bolnavii ar respecta-o fără greutate. S-ar obține, cu o astfel de dietă, o scădere în greutate de circa 4 — 6 kg în decurs de 4 săptămîni.

Noi considerăm că o dietă de 1 200 calorii (100 g proteine, 100 g glucide și 40 g lipide) ar fi mai indicată, întrucît obezii care vin la tratament sînt persoane care s-au supus la o dietă restrictivă anterior.

Terapia prin mișcare (kinetoterapia). Kinetoterapia este o componentă principală a terapeuticii obezității:

— contribuie la realizarea bilanțului caloric negativ prin creșterea cheltuielilor energetice;

— permite reducerea în greutate într-un ritm satisfăcător prin dietă mai puțin drastică, fără risc de carențe în săruri minerale și vitamine sau de bilanț proteic negativ;

— activitatea musculară intensă manifestă o influență proteinoprotectoare (în cazul reducerii prin dietă), în sensul limitării catabolismului masei proteice a organismului;

— activitatea musculară se pare că inhibează sinteza acizilor grași, activează lipoliza și oxidează acizii grași nesaturați mobilizați;

— contribuie la corectarea unor modificări statice (torace rigid, musculatură abdominală slabă, posturi statice incorecte — picior plat etc.) și permite tratarea unor complicații și afecțiuni asociate (artroze, spondiloză, bronșite cronice, emfizem pulmonar, constipație).

Exercițiile de gimnastică se efectuează încă de la începutul tratamentului balnear al obezității și vizează înlăturarea pozițiilor vicioase, a mișcărilor inestetice, fortificarea musculaturii abdominale.

Primele succese au efecte mobilizatoare.

Unele persoane obeze doresc să slăbească într-o anumită parte a corpului sau să obțină mutația grăsimii în altă parte, lucru imposibil prin gimnastică și masaj.

Gimnastica medicală are ca scop: dezvoltarea țesutului muscular, în special al grupelor musculare slăbite (musculatura abdominală, a piciorului), relaxarea musculaturii contractate, mobilizarea toracelui, gimnastică respiratorie, pregătirea unor mișcări corecte.

Scanned with OKEN Scanner

Gimnastica trebuie efectuată zilnic cîte 40 — 60′ (de 2 ori 30′), în grup. Se fac și exerciții individuale atunci cînd nu este posibil în grup, însă cînd obezul este singur lipsește elementul de rivalitate care constituie un mijloc de stimulare excepțională.

Ritmul exercițiilor: 10 exerciții în 30 secunde. Nu prea lente, dar nici prea accelerate.

Balneoterapia. Izvoarele naturale sînt folosite azi în special pentru tratamentul complicațiilor obezității. Vechile concepții asupra unei influențe mai mult sau mai puțin specifice a diferitelor proceduri balneare pentru obezitate nu corespund cunoștințelor actuale.

B. CRENOTERAPIA

La cura de ape minerale, se ia în considerare influențarea:

— pasajului intestinal accelerat și reducerea resorbției grăsimilor, uneori a azotului, după administrarea apelor cu efect purgativ;

— metabolismului, accelerîndu-l prin stimularea peristalticei;

— pierderilor energetice, prin cedarea de căldură, consumînd apă rece.

S-a susținut întotdeauna că apele sodice, magneziene, sulfatate, contribuie, prin efectele lor purgative, la reducerea greutății. Nu s-a confirmat că prin pasajul rapid, efect al apelor minerale, s-ar reduce resorbția alimentelor ingerate.

Presupunerea că grăsimile nu s-ar resorbi în prezența de Ca^{2+} și Mg^{2+} este eronată.

Peristaltica crescută prin apele purgative nu influențează esențial bilanțul energetic. Singurul efect real al ingerării de apă minerală pe stomacul gol este reducerea apetitului.

Consumul de energie pentru încălzirea apei la temperatura corpului este mică (25 kcal). O cantitate mai mare de energie se consumă, spre exemplu, prin vorbirea cu voce tare.

Crenoterapia nu intervine decît indirect în combaterea obezității. Totuși apele sulfatate au rol în combaterea constipației atît de frecventă la obezi. De asemenea, sînt indicate în colecistopatii, diskinezii biliare și stări disfuncționale.

Reducerea meteorismului după cura de ape poate determina coborîrea diafragmului, facilitarea ventilației pulmonare, influențînd astfel favorabil circulația sanguină.

De asemenea, apele slab mineralizate își au justificarea în cazul complicațiilor urologice ce însoțesc obezitatea.

Crenoterapia se efectuează culcat, accentuîndu-se astfel efectul diuretic.

C. PROCEDURI BALNEARE EXTERNE

Pînă nu de mult, se considera că, în raport cu temperatura băilor, ar exista un consum de energie, adică de masă grăsoasă, fapt important în tratamentul obezității.

Scanned with OKEN Scanner

Se știe că, într-un mediu răcoros, termogeneza accentuată crește metabolismul bazal, producîndu-se astfel un consum preponderent de grăsimi. Astfel, la aplicarea unei băi calde de 25° catabolismul crește cu cca 80%. Asemănătoare este baia făcută la 40 — 41°, adică la limita suportabilității: aici metabolismul crește cu circa 40%. Ținînd seama însă că astfel de proceduri au o durată de circa 10' și numărul lor săptămînal este destul de redus, se poate conchide că pe această cale se obține numai o stimulare mică a metabolismului și pe o perioadă scurtă de timp.

Considerăm de asemenea că la fel de ineficient este și procedeul, folosit încă, de reducere a greutății prin proceduri de sudație și deshidratare.

Faptul că printr-o procedură termică intensivă (de exemplu baia de aburi, de aer fierbinte, urmată de o împachetare de sudorație, o baie sau împachetare cu nămol, efectuarea procedeurilor Sauna ș. a.) se poate realiza o scădere în greutate de 0,5 — 2 kg, nu înseamnă cîtuși de puțin reducerea gradului de obezitate, adică a țesutului adipos propriu-zis, ci pur și simplu o deshidratare, o pierdere de lichide și săruri, care sînt înlocuite curînd prin aport de apă și alimente.

De aceea nu trebuie să ne așteptăm la o influențare esențială a reducerii în greutate sau a unui catabolism crescut al grăsimilor din organism prin măsuri drastice de hidroterapie, împachetări sau Sauna.

Se știe astăzi că în camera de aer fierbinte se pierd în 20 minute 300 — 800 g. În baia de aer fierbinte — pînă la 1 kg; în Sauna finlandeză, după 45 minute — 500 — 700 g; la muncă grea efectuată la temperatura normală — 300 — 1 000 g pe oră; la muncă la temperatură mare — pînă la 9 kg pe oră. Fotbalistul pierde în timpul unui joc 1 — 2 kg și chiar mai mult.

Remarcăm faptul că majoritatea saloanelor de cosmetică tratează obezitatea ambulator, lucrînd după principiul deshidratării acute prin proceduri de sudație.

Procedurile de sudație se bucură de altfel și azi în multe țări de o apreciere evidentă, deși principiile pe care se bazează, așa după cum am arătat, nu au o bază solidă științifică.

Unii „terapeuți" merg pînă acolo încît recomandă să se poarte o lenjerie din material neporos cu scopul ca printr-o transpirație continuă și crescută să se scadă în greutate. În reclama sa, spune că această sudație limitată și permanentă determină pierderea grăsimilor. Inexact. Se pierd lichidele, care se înlocuiesc bineînțeles în permanență; cu cît transpiri mai mult cu atît bei mai multe lichide.

Hidroterapia este indicată în obezitate, pe lîngă ceilalți factori terapeutici, datorită în special efectului său tonifiant asupra organismului în general. Se ameliorează astfel statusul general al obezului în vederea participării sale ulterioare active la kinetoterapie. Este o greșeală însă ca prin hidroterapie să se ajungă la extenuarea, la oboseala generală a organismului, la reducerea activității.

În cazurile de obezitate complicate (artroze, hipertensiune, varice etc.). se acordă importanță băilor carbogazoase, sulfuroase, cu iod etc.

Scanned with OKEN Scanner

D. MASAJUL

Acesta este un procedeu care ocupă în tratamentul obezității cam același loc pe care-l ocupă hidroterapia, deși este foarte solicitat în stațiunile balneare. Obezii preferă masajul în speranța că pot slăbi fără să depună vreun efort fizic. Ori acest lucru nu este posibil: „Masajul slăbește numai pe maseur". Nici speranța că prin masarea unor anumite părți ale corpului va dispare grăsimea localizată acolo nu este reală. Masajul nu are alt rol decît să amelioreze circulația cutanată și subcutanată, fapt deosebit de important dacă după masaj urmează exerciții fizice. Această preîncălzire a organismului ajută tegumentele să se adapteze mai bine la gimnastică.

Masajul are un rol pozitiv în afecțiunile reumatice și constipația atonă

E. CLIMATOTERAPIA

Climatul răcoros și o înălțime mai mare deasupra nivelului mării acționează favorabil în cura de slăbire.

S-a spus de către unii că anotimpul ploios cu zăpadă, noroi etc. ar influența negativ tratamentul obezității prin faptul că împiedică programul de mișcare, plimbare și sport sau alimentație bogată în zarzavat și fructe.

Acest fapt este fals. Orice anotimp oferă, în stațiunile axate pe tratamentul obezității, posibilitatea efectuării unei cure complete și corespunzătoare.

Indicațiile stațiunilor balneare

Pentru obezitatea simplă, în scopul reducerii greutății, se recomandă stațiunile: Călimănești, Căciulata, Olănești, Slănic—Moldova, Sângeorz.

În cazul tratamentului obezității complicate, stațiunile indicate sînt în raport direct cu complicațiile:

1. Obezitatea complicată cu afecțiuni digestive:

— gastrita cronică hipoacidă: Sîngeorz, Slănic-Moldova, Olănești, Borsec;

— gastrite, afecțiuni hepatobiliare; Sîngeorz, Slănic-Moldova, Călimănești, Olănești;

— ulcer: Sîngeorz, Slănic-Moldova, Ciunget, Bodoc, Tinca;

— colon iritabil, colita mucomembranoasă: Sîngeorz, Slănic—Moldova, Borsec, Călimănești, Olănești, Malnaș, Tușnad, Săcele;

— constipație cronică: ape sulfatate sodice, magneziene, ape clorurate (Hygeea—Herculane, Bazna), ape sulfuroase, clorurate, mixte: Călimănești, Olănești.

2. Afecțiuni ale aparatului locomotor (poliartroze, reumatism cronic, spondiloze etc.): apele oligominerale (Felix, Geoagiu), sărate concentrate (Șovata, Ocna Sibiului, Techirghiol), sulfuroase sărate (Călimănești, Govora), sulfuroase termale (Herculane).

3. Complicații cardiovasculare:

— Dislipidemii: Herculane, Govora, Buziaș, Călimănești, Sinaia.

— Angionevroze: Vîlcele, Ozunca, Sugos, Zigodin, Herculane, Tușnad, Buziaș, Călimănești.

— Hipertensiune arterială: Tuşnad, Călimăneşti, Sinaia, Slănic-Moldova, Borsec, Buziaş, Covasna, Vatra-Dornei.

— Varice: Sovata, Miercurea Ciuc, Şugatag, Tuşnad, Buziaş, Vatra Dornei, Covasna.

II.7 7. TRATAMENTUL DIFERENŢIAT ÎN FUNCŢIE DE FORMA CLINICĂ ŞI ETIOPATOGENETICĂ A OBEZITĂŢII

A. TRATAMENTUL OBEZITĂŢII PRIMARE LA ADULT

Tratamentul obezităţii primare la adult cuprinde totalitatea măsurilor expuse pînă acum. Reamintim că:

— *trepiedul terapeutic* de bază este: dieta şi terapia comportamentală + cultura fizică + psihoterapia;

— dieta hipocalorică va fi decisă în urma consensului „medic-bolnav";

— terapia comportamentală va trebui să fie obligatorie, deoarece unul din obiectivele etiopatogenetice pe care ni le propunem să le modificăm este tocmai comportamentul alimentar abuziv;

— insistăm asupra valorii deosebite a unui regim crescut de activitate fizică, nu numai datorită amplificării consumului energetic, ci mai ales prin prisma efectelor metabolice benefice;

— psihoterapia facilitează modificarea comportamentului alimentar şi constituie un suport afectiv deosebit în momentele de staţionare ponderală;

— în obezitatea hiperplastică, tratamentul trebuie să fie mai energic, cu regimuri de întreţinere riguros controlate, deoarece pericolul recăderilor este mult mai mare decît în obezitatea hiperfagică;

— în cazurile de obezitate hiperfagică, se vor folosi pe o perioadă scurtă, anorexigenele de tip „central", amfetaminele din generaţia a 3-a şi a 4-a (Silutin, Desopimon, Fenfluramina) — sau anorexigenele de tip „periferic" (Gastrofibran);

— dacă este posibil se va practica o educaţie sanitară energică + terapia comportamentală + psihoterapie + cultură fizică în grup;

— tratamentul chirurgical, aşa cum am arătat, este o indicaţie terapeutică de excepţie;

— în toate cazurile de obezitate primară, se vor căuta cu insistenţă *cauzele* modificării comportamentului alimentar şi a hipocinematozei, după care se va lupta pentru ameliorarea lor;

— fiecare medic terapeut şi fiecare bolnav să ştie că tratamentul obezităţii are două faze: de atac şi de întreţinere. Cele mai delicate probleme le ridică tratamentul de întreţinere, motiv pentru care eficienţa la distanţă a „curelor de slăbire" este de cele mai multe ori îndoielnică;

— tratamentul complicaţiilor şi/ sau asociaţiilor morbide va fi expus în Cap. II.7.7.E.;

— controlul eficienţei sau ineficienţei terapeutice se face prin dispensarizarea obezilor.

Scanned with OKEN Scanner

B. TRATAMENTUL OBEZITĂȚII PRIMARE LA COPII

a. COPILUL OBEZ ÎN VÎRSTĂ DE 0—2 ANI

Principiul terapiei obezității la această vîrstă este reducerea pastelor făinoase. Modalitatea terapeutică de bază este educația sanitară a mamei, care de cele mai multe ori este rezistentă la orice sfat medical. Așa cum am amintit în capitolele anterioare, ea îi fixează prin supranutriție un „set-point" la nivel înalt, periclitîndu-i viitorul metabolic. Deși astăzi este clar demonstrat că în această perioadă de creștere și dezvoltare se decide în mare parte numărul adipocitelor (Cap. II.2), este surprinzător să constatăm că în literatură datele referitoare la terapia obezității la vîrsta 0 — 2 ani sînt foarte sărace.

COPILUL OBEZ ÎN VÎRSTĂ DE PESTE 2 ANI

Principiile terapeutice expuse în cazul obezității adultului sînt valabile și aici. Există însă o serie de particularități și dificultăți:

— educația sanitară precară a părinților, care asigură accesul copiilor la hrană;

— ancheta alimentară deficitară;

— lipsa cooperării copilului;

— regimurile hipocalorice „de atac" sînt mai ușor de respectat; dificultățile survin în cazurile regimurilor hipocalorice de „întreținere", a căror extindere este de 5 — 8 luni.

Acest ultim aspect poate fi ameliorat printr-o psihoterapie sau terapie comportamentală riguroasă, individuală sau „de grup". De cele mai multe ori aceasta se va adresa și familiei — în special mamei — căreia îi vine foarte greu să accepte regimurile hipocalorice ale copiilor. Este mai mult decît revoltător să constatăm cum, în familii situate în medii sociale elevate, eforturile „de slăbire" ale copilului, forțat să consume hipocaloric de către tată, sînt anihilate de gesturile iresponsabile ale mamei sau bunicilor, care îi oferă pe ascuns „dulciuri".

Din terapia copilului obez face parte — și nu în subsidiar — atitudinea colegilor, profesorilor, prietenilor etc., față de deformarea corpului său. Aceștia pot contribui printr-o psihoterapie „cotidiană" la ameliorarea climatului sau universului său psihic atît de alterat.

C. TRATAMENTUL OBEZITĂȚILOR SECUNDARE

Obezitățile secundare beneficiază de efectele terapiei bolii de bază. Uneori, persistă un comportament alimentar abuziv, care va fi modelat prin terapia comportamentală.

D. TRATAMENTUL FORMELOR PARTICULARE DE OBEZITATE

În paralipodistrofii, tratamentul dietetic (± medicamentos ± cultură fizică) nu are o eficiență deosebită. Deformarea corporală persistă chiar după cure severe și repetate de slăbire.

Lipomatozele beneficiază de tratamentul chirurgical, în eventualitatea în care produc complicații mecanice sau aduc inconveniente de ordin estetic.

Scanned with OKEN Scanner

Lipomatoza simetrică este practic netratabilă, deoarece este imposibil de practicat excizii multiple.

Lipomatoza dureroasă va fi tratată cu medicaţie antalgică şi ablaţia lipomului.

Paniculita acută recidivantă nu este curabilă. Se va aplica tratament simptomatic (139).

E. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR ŞI/SAU ASOCIAŢIILOR MORBIDE

La orice obez — aşa cum am expus anterior — conduita terapeutică este decisă numai după un bilanţ diagnostic complet. Aceasta relevă prezenţa complicaţiilor şi/ sau asociaţiilor morbide. În continuare, trebuie procedat diferenţiat:

— obezitatea simplă va beneficia de mijloace terapeutice convenţionale, expuse anterior;

— obezitatea complicată şi/sau asociată cu una sau mai multe afecţiuni redate în Cap. II.5. va fi tratată atît prin metodele convenţionale, cît şi prin cele care se adresează complicaţiilor sau asociaţiilor respective. Acest aspect nu formează de fapt obiectul lucrării noastre, motiv pentru care va fi expus doar succint.

a. *Afecţiunile cardiace şi scăderea capacităţii pulmonare.* În cele mai multe cazuri, se ameliorează după scăderea ponderală. Adesea ele constituie motivaţia medicală a „terapiei obezităţii". Oricum, la un obez „rezistent" la mijloacele terapeutice convenţionale terapia insuficienţei coronariene, cardiace şi respiratorii trebuie efectuată foarte atent, tenace şi energic.

b. *Boala varicoasă şi insuficienţa venoasă cronică.* Se ameliorează în general în urma reducerii ponderale; dacă s-au instalat tulburări trofice, ele persistă. Tratamentul la un obez sau la un fost obez ridică probleme terapeutice deosebite pentru rezolvarea cărora este adesea necesară colaborarea cu chirurgul şi dermatologul.

c. *Afecţiunile osteoarticulare* sînt rebele la mijloacele convenţionale de tratament. În mod cert, gonartroza şi spondilartroza se ameliorează din punct de vedere subiectiv după reducerea ponderală, crescînd totodată şi funcţionalitatea segmentelor respective. Persistă însă meteorosensibilitatea şi posibilitatea reactivării artrozei (artrita — artroza) cu ocazia unor eforturi fizice efectuate de un organism neantrenat. Acestea sînt cazurile care se pretează în mod deosebit la gimnastică medicală şi metodele fizioterapeutice.

d. *Colecistopatiile şi constipaţia* sînt destul de puţin influenţate de scăderea ponderală. Deoarece ele constituie o serioasă suferinţă pentru obez, se impune folosirea mijloacelor terapeutice adecvate pentru ameliorarea lor. În cazul litiazei biliare, ca o conduită generală, vom indica colecistectomia, conform aforismului lui Joslin: „chirurgul care efectuează colecistectomie pentru litiază biliară la un obez face de fapt profilaxia diabetului zaharat". Terapia constipaţiei trebuie să fie energică, deoarece în felul acesta se previne printre altele instalarea hemoroizilor şi a celorlalte complicaţii legate de aceasta.

Scanned with OKEN Scanner

e. *Tulburările psihice, personalitatea alterată şi eventual nevroza* obezului se ameliorează în mare parte după cura de slăbire, cînd bolnavul îşi recîştigă capacitatea de efort şi îşi ameliorează condiţia estetică.

f. *Tulburările de dinamică sexuală,* care generează şi agravează tulburările psihice sînt şi ele beneficiare — în parte — de reducerea ponderală. Adesea este însă nevoie de cooperare cu specialistul endocrinolog.

g. *Hiperuricemiile gutoase sau negutoase* se ameliorează după scăderea ponderală. Suferinţa articulară în special beneficiază de efectul său favorabil. Trebuie să precizăm că la un obez hiperuricemic aplicarea regimurilor hipocalorice trebuie efectuată cu multă atenţie, deoarece se poate produce o exacerbare temporară a concentraţiei acidului uric, mai ales în cadrul regimurilor „de atac".

h. *Hiperlipoproteinemiile* asociate obezităţii se vor trata prin adaptarea dietei hipocalorice la tipul lipoproteinic respectiv (detalii în vol. I). În timpul curei de slăbire, controlul spectrului lipidic-lipoproteinic plasmatic se va face cu prudenţă, deoarece, aşa cum am arătat în volumul I al lucrării noastre, se poate produce o creştere pasageră a concentraţiei lipidice. Fenomenul nu este constant semnalat, dar trebuie reţinut. La majoritatea obezilor hiperlipoproteinemici, scăderea ponderală are efect benefic şi asupra spectrului lipoproteinemic. Nu sînt rare cazurile în care este necesară introducerea terapiei hipolipoproteinemiante.

i. *Diabetul zaharat asociat obezităţii* comportă particularităţi terapeutice care dacă nu sînt cunoscute şi respectate se pot solda cu eşecuri regretabile.

i.1. *Regimul alimentar* trebuie să fie net hipocaloric, pînă la obţinerea greutăţii ideale (139). Asupra acestui punct de vedere există un consens unanim. Ingestia calorică zilnică trebuie să nu depăşească 1 000 — 1 200 calorii. Se impune administrarea unui supliment vitaminic şi de oligoelemente (139). Totodată, trebuie efectuată defalcarea meselor în funcţie de terapia insulinică.

i.2. *Cultura fizică şi psihoterapia,* în cadrul unei educaţii sanitare adecvate, vor fi aplicate cu rigurozitate.

De cele mai multe ori, aceste metode terapeutice ameliorează hiperglicemia şi glicozuria, echilibrîndu-se diabetul zaharat.

i.3. *Insulinoterapia,* aşa cum am arătat în Cap. II, este uneori necesară; acestea sînt cazurile de diabet zaharat obez cu necesităţi de insulină. Tratamentul cu insulină este însă episodic, după care se va comuta terapia la hipoglicemiante orale. Una din greşelile cu consecinţele cele mai severe şi greu de corectat, este insulinoterapia prelungită şi inutilă la un diabetic obez. Se realizează astfel tabloul clinic şi biologic al hiperinsulinizării, care se manifestă prin (140):

Fenomene de hipoglicemie nocturnă:
— cetonurie matinală disproporţională faţă de glicozurie;
— transpiraţii nocturne;
— coşmaruri şi vise foarte urîte;
— stare generală alterată matinală, cu cefalee şi dureri abdominale;
— hipotermie;
— glicozurie minimă în urina colectată în timpul nopţii;
— creşterea raportului cortizol/ creatinină în urina recoltată dimineaţa.

Scanned with OKEN Scanner

Fenomene caracteristice efectului Somogyi:
— variația rapidă, în decurs de 4 — 6 ore, a glicozuriei și acetonuriei de la „negativ" la „intens pozitiv";
— variația largă a glicemiei, necorelată cu ingestia alimentară;
— glicozurie diurnă și hipoglicemie nocturnă.
Alte fenomene de hiperinsulinizare:
— administrarea insulinei în doze care depășesc 1 U. I./kgcorp/zi;
— cefalee;
— creștere rapidă în greutate;
— letargie, depresie;
— hepatomegalie.

i.4. *Hipoglicemiantele orale* se asociază destul de frecvent dietei și culturii fizice. Clasic, se cunoaște efectul deosebit de favorabil al biguanidelor care — așa cum am arătat — se utilizează și în terapia obezității simple. Recent s-au comunicat rezultate bune și prin utilizarea glibenciamidului (141) sau a clorpropamidei (142).

j. *Sarcina și obezitatea.* Dacă sarcina survine la o femeie obeză care nu a fost tratată anterior, este greu de presupus că ea va accepta regimuri hipocalorice în această circumstanță.

Probleme terapeutice delicate se ridică la o femeie normoponderală, care în timpul sarcinii cîștigă ponderal mai mult decît kilogramele admise:
— 250 — 300 g săptămînal, între săptămînile 10 — 17;
— 300 — 350 g/săptămînă între săptămînile 18 — 24;
— 350 — 450 g/săptămînă între săptămînile 25 — 38.

Cîntărirea săptămînală a gravidei, constatarea hiperfagiei și a creșterii ingestiei calorice, impun introducerea regimurilor hipocalorice. Acestea nu vor scădea mai mult de 1 200 cal./zi. Se vor administra suplimentar vitamine și oligominerale. Este de dorit cooperarea cu obstetricianul și apoi cu pediatrul.

II.7.8. DISPENSARIZAREA OBEZILOR ȘI ROLUL SĂU SOCIAL

Premise pentru profilaxia obezității. Profilaxia rațională a obezității se axează pe o temeinică cunoaștere a factorilor etiopatogenetici, dominați de abuzul alimentar, predispoziția familială și de sedentarism.

Abuzul alimentar la obezii aflați în evidența Centrului de combatere a obezității a fost prezent în 87% din cazuri. La aceștia se adaugă aproximativ 10% din cazuri unde obezitatea a debutat în convalescența unor boli contagioase sau a tratamentului tuberculozei, cînd excesul alimentar este în general nelipsit. Supraalimentația, ca principal factor exogen în constituirea obezității, deci influențabil prin măsuri igienicodietetice, se situează pe primul plan în etiologia a peste 90% din cazurile noastre.

Predispoziția familială a fost prezentă la aproximativ 70% din obezii cercetați, cu rezervele impuse de aprecierea acestui factor.

Cît privește *sedentarismul*, factor favorizant în apariția obezității, este demonstrat de faptul că aproximativ 80% din 1 000 de obezi studiați erau

reprezentaţi de muncitori sedentari, funcţionari, intelectuali, pensionari, casnice şi numai 20% aveau profesiuni legate de o activitate fizică mai importantă.

Legătura evidentă dintre factorul endogen şi cel exogen — supraalimentaţia — în geneza obezităţii este pusă în evidenţă îndeosebi la femei, care reprezintă 85% din cazurile de obezitate dispensarizată de noi, la care debutul obezităţii coincide cu pubertatea, sarcina, lactaţia sau menopauza. Intervenţia hotărîtă asupra acestor factori etiopatogenici prin mijloace variate şi eficace poate să ofere posibilitatea tratamentului obezităţii şi implicit a complicaţiilor redutabile ale acesteia, ca şi a unei profilaxii raţionale.

Instruirea şi educaţia. Este vorba de instruirea cadrelor medicale şi medii în problemele de alimentaţie raţională, precum şi de educaţie sanitară pe această temă a întregii populaţii.

Obezitatea ca problemă de patologie, cît şi profilaxia acesteia, sînt preocupări relativ recente ale cadrelor medicale. Pătrunderea noţiunilor de biochimie, de fiziopatologie a ţesutului adipos şi de nutriţie în general, creşterea incidenţei complicaţiilor degenerative, cardiovasculare în primul rînd, au adus pe un plan de actualitate problema excesului ponderal şi a consecinţelor sale. Acest lucru este vădit prin numărul tot mai mare de obezi îndrumaţi de medici de diverse specialităţi, de medici de întreprindere şi de medici de circumscripţie către Centrul de combatere a obezităţii.

Este necesară introducerea studiului acestui capitol de patologie în învăţămîntul medical şi în cel de specializare şi perfecţionare. Înarmarea medicului cu cunoştinţe de fiziopatologie a nutriţiei şi de etiopatogenie a obezităţii îi va da acestuia posibilitatea să nu mai minimalizeze dezavantajele unui exces ponderal „moderat" şi să dea semnalul încă din faza dinamică, de instalare a obezităţii, adică din faza considerată pînă nu de mult „înfloritoare" a individului obez, deseori invidiat.

Avînd pregătirea necesară, medicul va cunoaşte că pe lîngă cazurile tipice de obezitate „endocrină", relativ rare (insulinomul beta, sindromul Cushing, sindromul adipozogenital etc.) şi care cer o asistenţă competentă din partea specialistului endocrinolog, există forma de obezitate comună generalizată, mult mai frecventă, care are la bază dereglarea mecanismului care pune de acord nevoile energetice cu ingestia şi cu abuzul alimentar consecutiv, abuz care poate lipsi în faza de obezitate constituită, dar care a existat în majoritatea covîrşitoare a cazurilor în perioada de instalare. Chiar dacă pe parcursul evoluţiei sale obezitatea suferă o „endocrinizare secundară" sau se complică cu sindromul endocrinopatic descris de Milcu şi Eşanu, aceasta nu face din obezitate o boală eminamente endocrină, ea rămînînd o afecţiune metabolică. Dacă aspectul clinic şi biologic necesită investigaţii suplimentare endocrinologice, este bine ca ele să fie făcute şi bolnavul să fie investigat multilateral, dar nu înainte de a se institui un regim hipocaloric, singurul în măsură să amelioreze complicaţiile ivite, inclusiv unele din dereglările endocrine, regim hipocaloric care rămîne tratamentul de bază, în ultimă instanţă, în orice formă de obezitate.

Medicul trebuie să ştie că patologia iatrogenă se extinde şi că, aşa cum există denutriţie iatrogenă, există şi o obezitate iatrogenă. Este bine cunoscut

Scanned with OKEN Scanner

că la om reflexele condiționate se fixează destul de ușor și de la această recomandație sau presupusă necesitate de a se supraalimenta în mod exagerat pînă la obișnuința abuzului alimentar nu mai este decît un pas.

Un instructaj similar, bineînțeles la nivel corespunzător, trebuie făcut cadrelor medii și în special celor care lucrează în teren în stațiunile balneoclimaterice, în unitățile de fizioterapie, gimnastică medicală și asistentelor și surorilor de ocrotire.

Este știut că în cazul obezității este mult mai ușor să slăbești decît să menții minusul ponderal obținut. Pentru aceasta, nici un succes durabil nu poate fi obținut fără o perseverență și continuă muncă de educație sanitară în mediul familial și profesional al obezului. Cadrele medicale și medii trebuie să cunoască foarte bine comportamentul educativ-sanitar față de predispoziția la obezitate, față de obez și față de cel care a scăzut în greutate și trebuie să-și mențină această situație.

Rolul educației sanitare de masă este esențial. El trebuie început cu copiii de școală elementară, care trebuie să aibă incluse în programa analitică lecții de igienă alimentară și de alimentație rațională.

Dispensarizarea. Nu este posibilă cuprinderea masei totale de obezi, tratamentul și profilaxia eficace fără o dispensarizare corectă a acestor bolnavi.

Apare în primul rînd necesitatea unui for metodologic central, care să elaboreze măsurile terapeutice și profilactice cele mai eficace, care să facă instruirea sau perfecționarea medicilor și cadrelor medii în probleme de boli metabolice și de alimentație rațională curativă și profilactică. În acest centru metodologic, cu o dotare tehnică corespunzătoare, este posibilă și desfășurarea unei activități de cercetare științifică fundamentală și aplicativă axată pe problemele de strictă specialitate.

Este necesar, pe lîngă aceasta, dispensarizarea obezilor la nivelul policlinicii județene sau municipale și la nivelul circumscripției sanitare sau a întreprinderii. Evident că o pregătire prealabilă este indispensabilă medicului de circumscripție, ca și medicului specialist de la nivelul policlinicii județene. În sarcina medicului de circumscripție și de întreprindere și al cadrelor ajutătoare ar sta problema depistării obezității, a urmăririi tratamentului și a educației sanitare în mediul familial și profesional al obezului. El va dirija către cabinetul de la nivelul policlinicii județene sau municipale (de sector) sau la Centrul metodologic cazurile care pun probleme deosebite, cazurile complicate, care necesită asistență de specialitate și investigații suplimentare. Către aceste cabinete trebuie să conveargă și bolnavii trimiși de la cabinetele de altă specialitate, care necesită indicații deosebite. Evident că această muncă de dispensarizare și asistență a obezilor poate fi făcută în cadrul unui cabinet de boli interne al cărui specialist a fost instruit în mod deosebit în problema bolilor metabolice și de nutriție și care este normat în acest sens. El va face și instructajul necesar de rutină și, avînd în subordine cadrele care lucrează în teren, va avea sarcina supravegherii alimentației raționale în teritoriul respectiv. Cu ajutorul materialelor difuzate de Centrul metodologic, dublate de cunoștințele căpătate la cursurile periodice de perfecționare, precum și de experiența personală, el va iniția, conduce și controla toată munca de educație sanitară dietetică de pe teritoriul afectat, implicit toată munca profilactică.

Scanned with OKEN Scanner

Internistul care răspunde de problemele bolilor metabolice va trebui consultat cînd apar probleme de angajare a unor obezi sau în probleme de expertiză a capacității de muncă a acestor bolnavi. Este știut, de pildă, că marii obezi au tulburări importante de ventilație pulmonară cu hipercapnee și somnolență, care uneori îi fac să adoarmă mîncînd sau vorbind. Evident că pînă în acest stadiu există forme intermediare, în care obezul este totuși somnolent, cu posibilități de concentrare reduse, fapt ce atrage după sine unele probleme legate de capacitatea de muncă a obezului, evitîndu-se ocuparea unor funcții în care este solicitată atenția și perspicacitatea.

Pentru prevenirea tuturor complicațiilor amintite, este necesară atît o strictă dispensarizare a obezilor încă din faza de constituire a obezității, cît și o intensă muncă profilactică dusă în paralel.

În mod practic, este vorba în primul rînd de cunoașterea principiilor alimentației raționale adaptate pe sex, diverse stări fiziologice, profesiuni etc., precum și de supravegherea greutății corporale la copii și adulți și confruntarea cu normele de greutate pentru sexul și vîrsta respectivă.

De la primele semne de cîștig în greutate, trebuie luate măsurile corespunzătoare, înainte de a apărea diversele complicații.

În linii mari, alimentația celor cu tendință la obezitate trebuie să fie reprezentată de carne, brînzeturi, fructe și legume. Carnea slabă, ca și laptele degresat și brînzeturile sărace în grăsimi, sînt alimente indispensabile individului și mai ales copilului în perioada de creștere. Vom da la discreție legume, care prin volumul mare dau senzație de saţietate și vom restrînge, după cum ne indică evoluția curbei ponderale, alimentele bogate în calorii: grăsimi, dulciuri, făinoase, pîine.

De asemenea, vom explica celor predispuși la obezitate că mesele rare duc mult mai ușor la îngrășare decît aceeași rație consumată în mai multe mese în cursul zilei.

Experiența Centrului de combatere a obezității ne-a arătat că obezitatea este mai frecventă la femei și că, la acestea, ea debutează în perioada sarcinii, a lactației și a climacteriului. Pentru acest motiv, se impune o profilaxie a obezității prin control periodic al greutății și prin măsuri educative sanitare-dietetice, mai ales în aceste momente.

Cum predispoziția la obezitate apare cu o frecvență semnificativă, este necesară, din acest punct de vedere, și o profilaxie „țintită" în familiile de obezi. În aceste cazuri, se va corela obezitatea în familie cu existența unei anumite patologii similare (hipertensiune, angor, infarct, artroze, diabet) și se va duce o intensă muncă de educație sanitară și de asistență socială.

BIBLIOGRAFIE

1. MINCU I. — Tratat de dietetică, Edit. medicală, București, 1975.
2. MINCU I., HÂNCU N. — Bolile cronice degenerative. Obezitatea, diabetul zaharat, colesterolul și ateroscleroza, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
3. MINCU I. — În: „Medicina Internă" (sub red. *Bruckner I.*, vol. II, Edit. medicală, București, 1980, p. 349.
4. MINCU I., HÂNCU N. — Bolile metabolice în practica medicală, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1980.

Scanned with OKEN Scanner

5. MINCU I. — Ghidul terapeutic al obezității, Edit. Sport-Turism, București, 1977.
6. MINCU I. — Bolile de metabolism și de nutriție, Edit. didactică și pedagogică, 1969.
7. MINCU I., BOBOIA A. — Alimentația rațională, Edit. medicală, București, 1976.
8. BRAY G. A. — The Obese Patient, W. S. Saunders & Co., Philadelphia, 1976.
9. LACATIS D., CREȚEANU GH. — Obezitatea, Edit. Junimea, Iași, 1978.
10. RIES W. — Fettsucht, Johan Ambrosius Barth., Leipzig, 1970.
11. GALTON D. J. — The Human Adipose Cell, Butterworths, Londra, 1971.
12. GRIES F. A., BERCHTOLD P., BERGER M. — Adipositas, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1976.
13. CRADDOCK D. — Obesity, Churchill-Livingstone, Londra — Edinburgh, 1973.
14. VAGUE J. — Origines, évolution et traitement des obésités, Sandoz, 1969.
15. VAVEL L., SDROBICI D. — Obezitatea — boală cu extindere în masă, Edit. Acad. R.S.R., București, 1970.
16. DUMITRESCU C. P. — Excesul și deficitul ponderal, Edit. medicală, București, 1974.
17. OLEFSKY J. M. — În „Harrison's Principles of Internal Medicine" ed. a IX-a, McGrow-Hill Book Co., New York, 1980, p. 411.
18. BRAY G. A., JORDAN H. A., SIMS E.A.H. — *J. amer med. Ass.*, 1976, 235, 14, 1 487.
19. BRAY G. A., DAVIDSON M. B., DRENICK E. J. — *Ann. intern. Med.*, 1972, 72, 5, 779.
20. MAHLER R. H. — *J. roy Cell. Phycns*, 1978, *12*, 2, 107.
21. LAMBERT J. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1976, *26*, 39, 2 697.
22. WAYSFELD B. și colab. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1976, *26*, 39, 2 713.
23. DRENICK E. J. — În: „Obesity in Perspective" (ed. Gray G. A.) DHEW Publ. nr. 75—708, 1976, p. 341.
24. YOUNG C. M. — *Ibidem*, 23, p. 367.
25. STUART R. B. — *Ibidem*, 23, p. 367.
26. FEKETE T. — Cercetări privind unii parametri clinico-biologici în modificările ponderale, Teză de doctorat, I.M.F., Cluj-Napoca, 1970.
27. FEKETE T., SOPON EUGENIA — *Clujul med.*, 1978, *51*, 1, 122.
28. FEKETE T. — *Clujul med.*, 1976, *49*, 2, 165.
29. FEKETE T. — *Clujul med.*, 1973, *46*, 1, 79.
30. FEKETE T. — *Clujul med.*, 1973, *46*, 3, 525.
31. FEKETE T., SOPON EUGENIA — *Stud. Cercet. Med. internă*, 1972, *13*, 6, 545
32. FEKETE T. și colab. — *Med. internă (Buc.)*, 1971, *23*, 12, 1 491.
33. FEKETE T., HÂNCU N., URECHE-SERDEAN A. — *Med. internă (Buc.)*, 1971, *23*, 12, 1 497.
34. GLIGORE V., FEKETE A. — *Rev. Roum. Endocr.*, 1973, *10*, 1, 79.
35. FEKETE T., HOINĂRESCU E. — *Clujul med.*, 1971, *44*, 3, 581.
36. FEKETE T. și colab. — *Clujul med.*, 1971, *41*, 1, 131.
37. FEKETE T., SCURTU A. — *Med. internă* (Buc.), 1970, *22*, 9, 1 057.
38. FEKETE T., MARCU ADRIANA — *Stud. Cercet. Med. internă*, 1970, *11*, 4, 301.
39. FEKETE T., BOERIU I. N., BOGDAN E. — *Viața med.*, 1977, *24*, 3, 107.
40. FEKETE T. — *Viața med.* 1979, *26*, 6, 247.
41. APFELBAUM M. și colab. — *Presse méd.*, 1970, 78, 44.
42. KNICK B. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, *98*, 11, 568.
43. BERGER M. și colab. — *Internist*, 1976, 17, 494.
44. MEYER E. E., NEUMANN CH. G. — *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1977, *24*, 1, 123.
45. LASZLO F. A. — *Ther. hung.*, 1979, *27*, 1, 6.
46. DUMITRESCU C., CHISS-BEER E., JITCOI C. — *Med. internă (Buc.)*, 1978, 30, 6, 547.
47. KNITTLE J. L., GINSBERG-FELLNER F. — *Diabetes*, 1972, *21*, 6, 754.
48. JULIUS U. și colab. — *Endocrinologie*, 1976, *67*, 1, 97.
49. KEMPNER W. și colab. — *Arch. intern. Med.*, 1975, 135, 1 575.
50. DOECKEL R. C. și colab. — *New Engl. J. Med.*, 1976, 135, 1 575.
51. TRÉMOLIÈRES J. — *Vie méd.*, 1974, 4, 3 077.
52. MIES R. — *Med. Klin.*, 1976, *71*, 46, 2 013.
53. MIROUZE J. și colab. — *Sem. Hôp., Paris*, 1976, *52*, 40, 2 257.
54. VAGUE J., MARY Y., CASTILLON C. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1975, *25*, 55, 4 355.
55. VAGUE J., MARY Y., CASSTILLON C. — *Ibidem* 54, p. 4 361.
56. STREJA D. și colab. — *Metabolism*, 1977, *26*, 10, 1 089.
57. SANTIAGO J. V. și colab. — *Ibidem* 56, p. 1 115.
58. GÖSCHKE H. — *Ibidem* 56, p. 115.

Scanned with OKEN Scanner

III. EREDOPATOLOGIE LIPIDICĂ ŞI LIPOPROTEINICĂ

Scanned with OKEN Scanner

III.1. DELIMITAREA PROBLEMEI

Structura acestei secțiuni a monografiei este proteiformă deoarece nici un capitol luat ca atare nu avea în viziunea noastră importanța celorlalte două. În consecință, am introdus aici probleme de importanță mai mult teoretică pentru lipidologia clinică, fără a fi lipsite însă de o tangență practică convenită.

Așa cum anunțam în finalul primului volum al „Lipidologiei clinice" (6), „Hipolipoproteinemiile" și „Deficitul familial în LCAT" vor fi dezbătute în cadrul acestui volum, datorită semnificației deosebite a modificărilor lipidice tisulare.

În continuare, expunem succint unele lipidoze ca:

— xantomatoza cerebrotendinoasă,
— beta-sitosterolemia,
— boala Wolman,
— boala stocajului esterilor de colesterol,
— sindrom Refsum.

Urmează grupul mai mare al erorilor înnăscute de metabolism sfingolipidic (tabelul III.1).

În mod neîndoielnic, importanța acestor erori este mai mare în patologia pediatrică. S-au făcut progrese îndeosebi în diagnosticul enzimatic, ceea ce a permis reconsiderările cuvenite de ordin taxonomic. Totodată, în deceniul nostru a devenit posibil diagnosticul prenatal al multor lipidoze familiale, prin dozări enzimatice în culturile de celule amniotice. Lichidul amniotic se obține prin amniocenteză, precedată de explorarea ultrasonică corespunzătoare. Procedeele sînt fără îndoială laborioase, ele practicîndu-se deocamdată doar în centrele adecvate ca dotare și pregătire.

Sub raport profilactic, apare ca foarte util, chiar necesar, organizarea și aplicarea unui *screening* național de depistare a heterozigoților, a purtătorilor asimptomatici de anomalii lipidice înnăscute.

Terapia lipidozelor ereditare beneficiază și ea de achiziții moderne, ca înlocuirea enzimei deficitare și ingineria genetică, ultima în curs de experimentare.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III.1

Principalele erori înnăscute de metabolism sfingolipidic (bibl. 31—41)

Entitatea nosologică	Deficitul enzimatic	Produsul care se stochează
Boala FARBER	ceramidază	*ceramid*: sfingozină*-acid gras
Boala NIEMANN-PICK: lipidoza sfingomielinică	sfingomielinază	*sfingomielină*: ceramid*-fosforilcolină
Boala GAUCHER: lipidoza glucosilceramidică	glucocerebrozidază	*glucocerebrozid*: CER*-glucoză
Boala KRABBE: lipidoza galactosilceramidică: leucodistrofia globoidică	galactosilceramid-beta-galactozidază	*galactozilceramid*: ceramid*-galactoză
Leucodistrofia metacromatică: lipidoza metacromatică	arilsulfatază-A	*galactozil-3 sulfat*-ceramid: ceramid-galactoză*-sulfat
Boala FABRY	alfa-galactozidază-A	*globotriaosilceramid*: ceramid-glucoză-galactoză*-galactoză
Gangliozidozele GM_1	GM_1-β-gangliozidază-A	*Gangliozidul* GM_1: Cer-Glc-Gal-NAGal*-Gal | ANAN
Boala Tay-Sachs: gangliozidoză GM_2	GM_2-hexozaminidază-A	*Gangliozidul* GM_2: Cer-Glc-Gal*-NAgal | ANAN

Explicaţii:

NA — Gal = N—ACETILGALACTOZAMINĂ
ANAN=Acid—N—ACETILNEURAMINIC
GAL = galactoză
GLC = glucoză
CER = ceramid
* Locul unde ar trebui să acţioneze enzima.

III.2. HIPOLIPOPROTEINEMIILE

III.2.1. CADRUL NOSOLOGIC

„Stricto sensu", hipolipidemiile și hipolipoproteinemiile (HH) definesc scăderea sub limita valorilor normale a concentrației sanguine a colesterolului, trigliceridelor și a lipoproteinelor. În tabelul III.2. este redată clasificarea hipolipoproteinemiilor după Fredrickson (2). Distincția între cele două mari grupuri „primare" și „secundare" se face în contextul clinic respectiv (prezența sau absența bolii de bază). Mai dificilă este delimitarea hipolipoproteinemiilor primare familiale de cele non- familiale sau sporadice. În cel de al doilea subgrup, lipsește atît factorul familial, cît și boala de bază care să permită încadrarea în grupul anomaliilor „secundare".

Tabelul III.2

Clasificarea hipolipoproteinemiilor

I. *Primare*

1. Familiale
   - A-beta-lipoproteinemia
   - Hipo-beta-lipoproteinemia
   - Deficitul de alfa-lipoproteine
2. Non-familiale — Sporadice

II. *Secundare*

1. Malabsorbție
2. Hipertiroidism
3. Anemie severă
4. Insuficiență hepatică severă
5. Disproteinemii

Nu aderăm la opinia unor autori (3, 4) care descriu un grup de hipolipoproteinemii fiziologice la nou-născut. Așa cum am comentat în vol. I, în aceste situații este vorba de normolipoproteinemie, termenul de „normal" fiind aplicat în funcție de vîrstă (1). Ori, la nou-născut valorile lipidelor și lipoproteinelor în sîngele recoltat din cordonul ombilical nu poate fi comparat cu valorile adultului.

Scanned with OKEN Scanner

Vom analiza, în continuare, hipolipoproteinemiile familiale; celelalte subgrupe nu formează obiectivul lucrării noastre.

III.2.2. A-BETA-LIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ

A. CADRUL NOSOLOGIC

A-beta-lipoproteinemia familială este o boală transmisă autosomal recesiv şi caracterizează, la homozigot, prin lipsa totală din plasmă a chilomicronilor, LDL şi VLDL, iar din punct de vedere clinic prin: sindrom de malabsorbţie, retinită pigmentară, ataxie, acantocitoză (5, 6).

Primele descrieri ale bolii sînt făcute în 1950 de către Bassen şi Hornzweig, urmate în 1952 de lucrările lui Jampel şi Falls (cit. de 5). În anul 1960, se constată, la bolnavii cu acest tablou clinic, lipsa totală a LDL din plasmă (Salt şi colab., Mamy şi colab., Marby şi colab. — cit. de 6). Ulterior, prin progresele înregistrate în metabolismul lipoproteinelor, şi mai ales prin demonstraţia că LDL provin din catabolismul VLDL, s-a convenit că de fapt termenul de a-beta-lipoproteinemie nu reflectă complexitatea tulburărilor clinice şi biochimice din această boală. Este totuşi acceptat în continuare şi, ca atare, va fi folosit şi de noi. Kostner (7) preferă termenul de „deficit de apo B".

B. TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic complet, prezent la fenotipul homozigot, se caracterizează prin manifestări gastrointestinale, nervoase, oculare, hematologice. Concomitent, se descriu şi alte simptome sau semne, semnalate însă inconstant, motiv pentru care au o valoare redusă.

a. MANIFESTĂRI GASTROINTESTINALE

Sindromul malabsorbţiei grăsoase domină tabloul clinic chiar de la naştere, manifestîndu-se sub formă de inapetenţă, steatoree, vărsături şi greţuri. Scaunele sînt voluminoase, neformate, de culoare albicioasă. Abdomenul are aspect protuberenţial (5, 6, 8).

Explorările paraclinice confirmă sindromul de malabsorbţie şi steatorea: coprologia relevă picături de grăsimi neutre şi frecvente cristale de acizi graşi, în timp ce testele de absorbţie demonstrează reducerea cu 10—30% a absorbţiei grăsimilor, reducerea absorbţiei vitaminelor B_{12}, K, A şi E.

Examenul radiologic vizualizează ansele intestinale dilatate, cu îngroşarea valvulelor conivente (5, 6, 8).

b. MANIFESTĂRI NEUROMUSCULARE

Manifestările neuromusculare, deşi nu sînt caracteristice, compromit prognosticul acestor bolnavi. Debutează în jurul vîrstei de 5 ani, conturîndu-se în scurt timp tabloul neuropatiei ataxice: slăbiciuni musculare, mers

nesigur, mişcări coreoatetozice, areflexie osteotendinoasă, semnul Romberg pozitiv, ataxie, hipotonie cu atrofie musculară, retardare mentală, dizartrie (5, 6).

Datorită afectării musculare în perioada maturaţiei scheletului, apare cifoscolioza, hiperlordoza, picior cav, ecvino-var (5, 6).

Explorările paraclinice nu sînt semnificative: lichidul cefalorahidian, electroencefalograma şi electromiograma sînt fie normale, fie cu modificări minime, nespecifice (5, 6).

c. MANIFESTĂRI OCULARE

Manifestările oculare apar în adolescenţă, evoluînd, în parte, paralel cu cele neuromusculare. Se caracterizează prin cecitate nocturnă, scăderea acuităţii vizuale, strabism, nistagmus, degenerescenţă pigmentară retiniană, realizîndu-se şi aspectul de retinită pigmentară (5, 6). Ocazional, se mai semnalează ptoză palpebrală, anizocorie, opacitate lenticulară, hemoragie maculară (5, 6).

Examenul cîmpului vizual relevă îngustarea lui, iar electroretinograma este anormală.

d. MANIFESTĂRI HEMATOLOGICE

Manifestările hematologice apar destul de precoce, caracterizîndu-se prin anemie de tip hemolitic datorată anomaliilor de formă şi funcţie a eritrocitelor. Acestea sînt modificate caracteristic sub formă de „spini" sau „de arici", motiv pentru care au fost denumite acantocite. Reprezentînd 40—88% din totalul hematiilor, mult timp afecţiunea a fost denumită acantocitoză.

Eritrocitele prezintă şi importante modificări funcţionale: creşterea fragilităţii la căldură, agenţi mecanici şi la lizolecitină; autohemoliza este de asemenea crescută; totodată, eritrocitele îşi pierd capacitatea de a se dispune în fişicuri. Caracteristic este faptul că acantocitele nu sînt întîlnite în măduva hematogenă.

Uneori apar manifestări hemoragipare, însoţite de prelungirea timpului de protrombină, anomalii secundare perturbării absorbţiei vitaminei K.

e. ALTE MODIFICĂRI

Complexitatea modificărilor amintite produce tulburări de creştere şi dezvoltare la marea majoritate a copiilor. În acest context, amintim prezenţa modificărilor scheletice. Nu se semnalează perturbări endocrine, cu excepţia oligomenoreei (5, 6).

Rareori, se semnalează modificări electrocardiografice de tipul extrasistolelor şi a depresiunii undei T.

Scanned with OKEN Scanner

C. TABLOUL BIOCHIMIC

a. LIPIDELE SERICE

Lipidele serice au o concentrație cu aproximativ 50% sub limita inferioară a normalului: colesterolul: 42 mg/100 ml, trigliceridele: < 10 mg/100 ml; fosfolipidele: 64 mg/100 ml (5, 6). Acizii grași liberi se situează la limita inferioară a normalului sau puțin sub această limită (5, 6). Sub raport calitativ, se remarcă preponderența acidului palmitoleic, cu un indicator al lipogenezei și scăderea concentrației acidului linoleic, ca o consecință a perturbării absorbției sale.

b. LIPOPROTEINELE SERICE

Spectrul lipoproteinic seric se caracterizează prin (5, 6):

— lipsa totală a LDL, chilomicronilor și VLDL;

— HDL_2 ($1{,}063 < d < 1{,}110$ g/ml): concentrație normală;

— HDL_3 ($1{,}110 < d < 1{,}210$ g/ml): concentrație scăzută.

Prin ultracentrifugare preparativă, s-au evidențiat lipoproteine cu densitatea < 1,063 g/ml, numite „LDL anormale" (5, 6). Ele se deosebesc de LDL normale prin formă, dimensiuni, tendința la agregare, migrare electroforetică de tip alfa și compoziție apoproteinică și lipidică. Semnificația lor este deocamdată necunoscută.

Numeroase studii au aprofundat compoziția lipidică a HDL. Cea mai importantă anomalie pusă în evidență este creșterea concentrației de sfingomielină și reducerea raportului lecitină/sfingomielină, fenomen demonstrat și în membrana acantocitelor (5, 6). Acizii grași care participă la esterificarea fosfolipidelor și colesterolului din HDL sînt de asemenea modificați: în lecitină preponderența este asigurată de acidul oleic, la sfingomielină de acidul nervonic, iar la colesterol de acizii palmitic și oleic. În cazul sfingomielinei, este notată absența acidului arahidonic și reducerea marcată a acidului behenic (5, 6). Aceste anomalii sînt explicate prin malabsorbția acizilor grași esențiali.

c. APOLIPOPROTEINELE SERICE

Spectrul apolipoproteinic se caracterizează prin (5, 6):

— absența apo B;

— în HDL, concentrația apo A—I, apo A—II și apo $C—III_2$ este normală, iar apo C—II este crescută.

d. ENZIMELE LIPOLITICE

Atît lipoliza plasmatică postheparinică, cît și lizolecitin-colesterol-aciltransferaza (LCAT) sînt scăzute. Deficitul în LCAT se explică prin anomaliile lipidice din HDL, care încetează a fi substratul ideal pentru enzimă (5).

Scanned with OKEN Scanner

D. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe prezența: acantocitelor, retinitei pigmentare, tulburărilor neuromusculare și a malabsorbției, cărora li se adaugă scăderea marcată a colesterolemiei (< 100 mg/100 ml) și a trigliceridemiei (< 30 mg/100 ml). *Marker*-ul diagnostic este demonstrarea absenței apo B în ser cu ajutorul serului anti-LDL. Aceasta ne ajută și la diagnosticul diferențial cu hipo-beta-lipoproteinemia unde apo B este doar în concentrație scăzută.

Aceste elemente caracterizează fenotipul homozigot. Heterozigoții nu prezintă anomaliile biochimice descrise.

E. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. PATOGENEZĂ. FIZIOPATOLOGIE

Faptul de constatare major din a-beta-lipoproteinemie este absența chilomicronilor, VLDL și LDL. Aceasta se datorește blocajului sintezei apo B (defect de transcripție? de translație?). Este posibilă și o anomalie de asamblare a apo B cu lipidele sau perturbarea transportului intracelular al lipoproteinelor formate (5). Acestea sînt însă speculații. Tot speculații sînt și interpretările generale referitoare la patogeneza a-beta-lipoproteinemiei. Unii autori subliniază, astfel, rolul lipoproteinelor în stabilitatea structurală și funcțională a membranelor plasmatice (5, 6). Cercetări foarte recente atestă aceasta în cazul LDL (6). Lipsa LDL ar afecta structura și funcția membranelor plasmatice și în special a celor bogate în lipide de la nivelul eritrocitelor, retinei, celulelor ganglionare și mielinei (6). Alți autori atribuie rol patogenetic unei substanțe neidentificate, care apare în sînge în cadrul malabsorbției. Aceasta ar produce perturbările descrise (5).

Faptele de observație clinică sau de cercetare de pînă acum, deși numeroase, nu permit o explicație patogenetică unitară a complexelor tulburări din această boală. Vom încerca totuși prezentarea lor sintetică, sistematizată în funcție de tipul tulburărilor.

a. TULBURĂRILE GASTROINTESTINALE

— Faza intraluminală a digestiei lipidice este normală.

— Acizii grași cu lanț lung sînt absorbiți normal de către celulele mucoase; aici sînt esterificați cu glicerolul, formîndu-se trigliceride. Acestea nu se asamblează cu apoproteina B, care nu este sintetizată; ca atare, trigliceridele nu sînt transportate prin reticulul endoplasmatic spre aparatul Golgi, nefiind deci nici precursori lipoproteinici (5). Totuși, trigliceridele nu se acumulează intracelular. Se pare că ele sînt hidrolizate grație unor mecanisme lizozomiale auxiliare. În sprijinul acestei interpretări, pledează creșterea numărului lizozomilor în celulele intestinale afectate. Acizii grași proveniți din hidroliză sînt legați de albumină și transportați pe calea venei porte (5, 6, 7). Dacă malabsorbția grasă nu este intensă, absorbția vitaminelor liposolubile A, E, K este intens afectată.

Scanned with OKEN Scanner

b. TULBURĂRILE NEUROMUSCULARE

Tulburările neuromusculare se explică în două moduri (5, 6):

— Datorită carenţei severe şi prelungite de vitamină E, se induce perturbarea peroxidaţiei lipidice a fosfatidelor nesaturate din mielină, avînd drept consecinţă acumularea ceroidului (lipofuxină) în cerebel şi alte zone ale sistemului nervos, ajungîndu-se în final la degenerescenţa neuronală.

— Este posibil ca în condiţii normale să existe un schimb permanent între colesterolul liber, lecitina şi sfingomielina din lipoproteine şi ţesutul neuronal, ceea ce ar menţine integritatea structurală a sistemului nervos central. Probabil că a-beta-lipoproteinemia perturbă acest proces, fiind deci cauza demielinizării şi a acantocitozei.

c. MODIFICĂRILE RETINIENE

Explicarea degenerescenţei pigmentare a retinei este nesatisfăcătoare. Se cunoaşte ipoteza carenţei în vitamină A. În condiţii normale, 75% din vitamina A este transportată prin LDL, iar 25% prin HDL. Anomaliile lipoproteinice produc o severă avitaminoză A, demonstrată la toţi bolnavii cu a-beta-lipoproteinemie. Totuşi, între această carenţă şi leziunile retiniene nu se poate stabili o relaţie de tip „cauză-efect", deoarece corectarea terapeutică cu vitamină A exogenă nu ameliorează modificările retiniene (5, 6, 7).

Tot ipotetică este şi incriminarea deficitului de apo B, fără a se elucida baza moleculară a relaţiei dintre aceasta şi degenerescenţa retiniană (6).

d. ACANTOCITOZA ŞI SEMNIFICAŢIA EI

Pînă în prezent, nu s-a elucidat mecanismul de producere al acantocitelor. Se ştie că transformarea lor nu are loc nici în măduva hematogenă şi nici în splină. Probabil că ea se produce în plasmă, unde anomaliile lipoproteinice perturbează compoziţia lipidică a membranei eritrocitare. Într-adevăr, deşi lipidele şi fosfolipidele totale din acantocit sînt normale, distribuţia fosfolipidelor este total modificată. Astfel, raportul fosfatidilcolină/sfingomielină (normal 1/3) este inversat (1/0,6). Se descrie şi deficitul în acid linoleic atît în lipidele acantocitare, cît şi în lecitină. Aceste fapte de observaţie nu au o valoare absolută, deoarece acantocitele au fost evidenţiate în a-beta-lipoproteinemie şi în absenţa oricăror anomalii fosfolipidice membranare (5). Afirmaţia este susţinută şi de imposibilitatea corectării acantocitelor atunci cînd sînt incubate pentru scurt timp în ser normo- sau hiperlipoproteinemic (5, 6).

Se cunosc diferite tehnici „in vitro" cu ajutorul cărora se obţine normalizarea formei acantocitelor; imersia lor în soluţie de albumină 5%, reducerea pH-ului la 5,8 în mediu izotonic sau tratarea lor cu cantităţi mici de detergenţi cationici (5, 6). Aceste observaţii nu ajută însă la o interpretare patogenetică satisfăcătoare, la fel ca şi încercarea de a explica acantocitoza prin carenţa în vitamine A şi E sau acizi graşi esenţiali (5).

Scanned with OKEN Scanner

F. ANATOMIE PATOLOGICĂ (5)

a. MUCOASA INTESTINALĂ

Microscopia optică relevă structura normală a vililor. Celulele epiteliale conţin vacuole cu grăsimi neutre.

Microscopia electronică pune în evidenţă numeroase picături lipidice legate de membrană, dar în nici un caz în aparatul Golgi.

b. FICATUL

Degenerescenţa grasă moderată este frecvent vizibilă. Electronomicroscopia relevă modificări similare cu cele din celulele intestinale.

d. MUSCULATURA SCHELETICĂ ŞI CORDUL

Nu prezintă modificări caracteristice, cu excepţia unei atrofii musculare scheletice moderate. Arterele coronare sînt de asemenea normale.

e. SISTEMUL NERVOS

— Nervii periferici sînt fie de aspect normal, fie prezintă zone de demielinizare.

— Sistemul nervos central este sever afectat prin demielinizarea cordoanelor anterioare şi posterioare ale măduvei spinării, cît şi a tractului spinocerebelos central. Celularitatea cerebelului este redusă.

f. RETINA

Prezintă modificările caracteristice retinopatiei degenerative:

— Arii de depigmentare cu reducerea vascularizaţiei şi apariţia pigmentaţiei sub formă de „bone corpuscle" şi de disc optic ceros galben.

— Microscopic, se observă reducerea conurilor şi bastonaşelor, hialinizare vasculară, regiuni de depigmentare alternînd cu depuneri de pigment în epiteliu.

— Nervul optic apare cu un diametru redus, dar fără a fi demielinizat.

G. GENETICĂ

Pînă în 1978, s-au descris 43 bolnavi cu a-beta-lipoproteinemie, fără particularităţi de distribuţie rasială sau populaţională (6). 71% din observaţii sînt bărbaţi, ceea ce face probabil ca boala să fie influenţată de sex.

Modul de transmitere a anomaliei este autosomal recesiv. Nu s-a descris transmiterea verticală a bolii (6).

Hetereozigoţii nu pot fi depistaţi dacă nu se cunosc şi copii afectaţi, deoarece au un spectru lipidic şi lipoproteinic normal.

Scanned with OKEN Scanner

H. TRATAMENT

Pînă în prezent, nu se poate vorbi de un tratament eficient în a-beta-lipoproteinemie ci, eventual, doar de mijloace terapeutice cu un îndoielnic efect de prevenire sau întîrziere a „devastatoarelor" simptome ale bolii. Aceasta presupune un diagnostic cît mai precoce, ceea ce nu este uşor de realizat întotdeauna, deoarece boala este rară şi „diagnosticul precoce este mai degrabă excepţie decît regulă" (6). Ca mijloace terapeutice, dispunem de tratamentul dietetic şi cel vitaminic.

a. TRATAMENTUL DIETETIC

Principiul dietoterapeutic în a-beta-lipoproteinemie este restricţia lipidelor alcătuite din acizi graşi cu lanţ lung. Aceasta se realizează cu greu prin substituţia lor izocalorică cu proteine şi glucide. Menţinerea pentru o perioadă lungă a unei balanţe calorice cu aceste mijloace este foarte dificilă, mai ales că este vorba de copii (5, 6).

S-a încercat introducerea terapiei cu trigliceride cu lanţ mediu (MCT). Acizii graşi care intră în compoziţia lor se absorb pe cale portală fără a necesita formarea chilomicronilor.

Atît dietoterapia, cît şi administrarea de MCT reuşesc să amelioreze steatoreea. Se semnalează după MCT apariţia sau accentuarea steatozei hepatice (5, 6).

b. TRATAMENTUL VITAMINIC

— Vitamina A se utilizează în cazul prezenţei acuzelor oculare, cît şi în scop preventiv.

— Apariţia sindromului hemoragipar impune terapia cu vitamină K.

— Folosirea vitaminei E, deşi nu are o justificare teoretică solidă, pare că previne şi ameliorează acuzele neuromusculare şi oculare.

III.2.3. HIPO-BETA-LIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ

A. CADRUL NOSOLOGIC

Hipo-beta-lipoproteinemia familială este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă autosomal dominant şi caracterizată prin scăderea concentraţiei LDL, în timp ce VLDL şi HDL sînt normale, anomalie prezentă şi la heterozigoţi (5, 6).

Prima descriere a bolii a fost făcută în 1960 de Salt (cit. de 5). Ulterior, observaţiile s-au înmulţit, la fel ca şi documentaţia referitoare la tabloul clinic şi biochimic al homo- şi heterozigoţilor. Acestea au permis să se considere hipo-beta-lipoproteinemia ca o entitate nosologică distinctă, ca o boală de sine-stătătoare şi nu ca o variantă a a-beta-lipoproteinemiei.

Scanned with OKEN Scanner

B. TABLOUL CLINIC

a. FENOTIPUL HETEROZIGOT

— Manifestările gastrointestinale, deşi prezente, au o intensitate şi frecvenţă variabilă. Steatoreea şi vărsăturile pot fi prezente în primele luni de viaţă, după care se ameliorează (5, 6).

— Manifestările neuromusculare sînt şi mai rar semnalate. Atunci cînd sînt prezente, nu au nici o particularitate, cel mult se aseamănă cu scleroza multiplă (5, 6).

— Degenerescenţa pigmentară retiniană nu a fost semnalată la nici un heterozigot.

— Rareori se evidenţiază acantocitoză, într-un procentaj mult mai redus decît în a-beta-lipoproteinemie (5).

b. FENOTIPUL HOMOZIGOT

— Simptomatologia digestivă este identică cu cea din a-beta-lipoproteinemie (5, 6).

— Manifestările neuromusculare nu pot fi apreciate corect datorită numărului redus de observaţii. Oricum, ele sînt necaracteristice.

— Acantocitoza este prezentă mai frecvent decît la heterozigoţi (5, 6).

— Manifestările oculare sînt destul de constante, asemănîndu-se cu cele din a-beta-lipoproteinemie. Este posibilă chiar şi apariţia degenerescenţei pigmentare retiniene (5).

C. TABLOUL BIOCHIMIC

a. FENOTIPUL HETEROZIGOT

La heterozigoţi, este prezentă o hipolipidemie moderată, realizată atît pe seama colesterolului, cît mai ales a trigliceridelor.

— Raportul fosfatidilcolină/sfingomielină este găsit normal, crescut sau scăzut (5, 6).

— Acizii graşi care participă la esterificarea fosfolipidelor şi a colesterolului au o distribuţie cantitativă normală.

— VLDL au o concentraţie scăzută. În compoziţia lor, se remarcă creşterea colesterolului liber şi reducerea esterilor de colesterol (5).

— LDL plasmatice sînt reduse. În compoziţia lor, se constată raportul lipide/proteine normal, precum şi creşterea procentajului de trigliceride şi scăderea sfingomielinei.

— Concentraţia HDL este raportată ca fiind normală, scăzută sau crescută, fără modificări importante în compoziţia lor (5, 6).

b. FENOTIPUL HOMOZIGOT

Fenotipul homozigot din hipo-beta-lipoproteinemie nu poate fi diferenţiat de a-beta-lipoproteinemie din punct de vedere al spectrului lipidic, lipoproteinic şi apoproteinic (5, 6). Cu tehnici speciale, se evidenţiază „LDL anormale" ($d < 1{,}063$ g/ml), dar care nu conţine apo B (5).

D. DIAGNOSTIC

Diagnosticul de hipo-beta-lipoproteinemie este suspect la valori ale colesterolului < 100 mg/100 ml şi cu trigliceridemia < 50 mg/100 ml. Confirmarea este dată de cuantificarea LDL prin metode imunochimice (5).

Fenotipul homozigot se comportă identic cu homozigotul din a-beta-lipoproteinemie. Heterozigotul din hipo-beta-lipoproteinemie prezintă modificările lipidice şi lipoproteinice descrise, fenomen care la heterozigotul a-beta-lipoproteinemic nu apare.

Prin dozarea col-LDL în sîngele recoltat din cordonul ombilical se poate stabili diagnosticul neonatal de hipo-beta-lipoproteinemie (11).

În toate cazurile de hipo-beta-lipoproteinemie se vor exclude fenotipiile.

E. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

La modul general, sînt valabile şi aici comentariile făcute în cazul a-beta-lipoproteinemiei. Evident că din punct de vedere cantitativ anomaliile biochimice sînt mai atenuate şi diferenţiate la homo- şi heterozigoţi.

Este posibil ca în hipo-beta-lipoproteinemie să fie operantă supresia sintezei VLDL. Rata sintezei chilomicronilor este de asemenea redusă, dar nu suprimată. Referitor, la LDL, se afirmă că scăderea lor se datorează reducerii sintezei şi nu creşterii catabolismului (9).

Cinetica apo B din VLDL şi LDL la heterozigoţi pledează pentru reducerea ratei sintezei apo B-VLDL, ceea ce induce scăderea apo B-LDL (10).

Anomaliile lipoproteinice, malabsorbţia vitaminelor liposolubile în cadrul steatoreei, ar produce în continuare modificările amintite.

F. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Datele de morfopatologie sînt foarte sărace. Se cunosc descrieri ale mucoasei jejunale la homozigoţi, unde s-a evidenţiat o intensă vacuolizare a celulelor mucoase, dată de stocarea trigliceridelor. La aceiaşi bolnavi, s-a demonstrat steatoza hepatică moderată (5, 6).

G. GENETICĂ (5, 6)

Se cunoaşteau, pînă în 1978, 57 heterozigoţi cu hipo-beta-lipoproteinemie, avînd o distribuţie populaţională necaracteristică.

Este posibil ca boala să fie influenţată de sex.

Modul de transmitere al anomaliei este autosomal dominant. S-a descris transmiterea bolii pe verticală de-a lungul a trei generaţii (Mars, cit. de 5).

Prevalenţa reală a heterozigoţilor nu este cunoscută, deoarece depistarea lor este dificilă, majoritatea fiind asimptomatici.

Scanned with OKEN Scanner

H. TRATAMENT (6)

În cazul heterozigoților, nu se recomandă nici un tratament specific. Homozigoții beneficiază de măsurile terapeutice descrise în cazul grupului similar din a-beta-lipoproteinemie.

III.2.4. DEFICITUL FAMILIAL DE HDL. BOALA TANGIER

A. CADRUL NOSOLOGIC

Boala Tangier este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă autosomal recesiv și caracterizată printr-un deficit sever sau absența HDL normale, prin acumularea de esteri de colesterol în multe țesuturi din corpul uman și prin tulburări neurologice (6).

Prima descriere a bolii o face Fredrickson în 1961, la un copil în vîrstă de 5 ani, originar din insula Tangier (Virginia). De atunci, au fost descrise în total 26 observații. Denumirea de „boala Tangier" este sinonimă cu „deficit familial de HDL".

B. TABLOUL CLINIC

Boala a fost diagnosticată la vîrste care au variat între 2—69 ani. Tabloul clinic complet cuprinde modificările țesutului limfatic și ale altor țesuturi consecutive depunerilor esterilor de colesterol, cărora li se adaugă tulburările neurologice, cardiovasculare și asociațiile morbide (6).

a. *Modificările amigdaliene*. Hipertrofia amigdalelor, lobularea și colorarea lor în galben-oranj este patognomonică pentru boala Tangier. Majoritatea bolnavilor recunosc în antecedente puseuri de amigdalită (6).

b. *Splenomegalia* este prezentă aproape constant, fiind însoțită uneori de trombocitopenie și anemie, ceea ce a necesitat splenectomie (6).

c. *Adenomegalia*, deși prezentă, nu este prea pronunțată. În context, are totuși valoare diagnostică.

d. *Hepatomegalia* este destul de frecventă, fără a fi însoțită de modificări funcționale.

e. *Mucoasa rectală* apare mult îngroșată și colorată, la fel ca și amigdalele, în oranj (6). Rareori se însoțește de tulburări funcționale.

f. *Opacitățile corneene* sînt frecvente, dar nu limitează vederea (6).

g. *Tulburările neurologice* sînt cele care agravează prognosticul bolnavilor, deși sînt departe de severitatea celor din a-beta-lipoproteinemie (6). Din punct de vedere nosologic, neuropatia din boala Tangier este considerată ca o formă a mononevritei multiplex (6).

h. *Modificările cardiovasculare* par a fi mai degrabă incidentale decît caracteristice. Este vorba de angină pectorală, sufluri sistolice, bloc de ramură dreaptă. Ele nu permit afirmația că în boala Tangier ar fi prezentă o ateroscleroză precoce.

i. *Asociațiile morbide* descrise la unii bolnavi cu deficit familial de HDL, sînt: gușă cu hipotiroidism, diabet zaharat insulinodependent, talasemie (6).

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia şi istoria naturală a acestor anomalii clinice nu poate fi deocamdată apreciată. Oricum, deficitul familial de HDL este o „boală relativ benignă" (6).

C. TABLOUL BIOCHIMIC

a. *Lipidele serice.* Boala Tangier oferă unicul exemplu din patologia umană în care concomitent se constată hipocolesterolemie şi hipertrigliceridemie (6). Valorile colesterolemiei sînt uneori similare celor din a-beta-lipoproteinemie.

Fosfolipidele serice sînt de asemenea scăzute; se remarcă preponderenţa fosfatidilcolinei în detrimentul sfingomielinei.

b. *Lipoproteinele serice.* HDL lipsesc sau sînt într-o concentraţie extrem de scăzută. HDL din boala Tangier au un conţinut crescut în trigliceride. Cele două apoproteine majore sînt prezente, dar, spre deosebire de HDL normale, apo A II > apo A I. Microscopia electronică relevă un polimorfism evident mult diferenţiat de HDL normale (6).

LDL sînt în concentraţie scăzută, iar electroforetic au o mobilitate mai mare decît cele normale (6, 13). Colesterolul din LDL este scăzut.

VLDL sînt normale sau moderat crescute, dar cu un conţinut scăzut de colesterol liber şi esterificat. O altă anomalie a VLDL se datorează creşterii concentraţiei de apo C.

Chilomicronii sînt prezenţi în mod constant, avînd un conţinut redus de colesterol liber şi esterificat.

c. *Apoproteinele serice.* Apoproteinele majore din HDL au o concentraţie serică de aproximativ 100 de ori mai mică în boala Tangier (6, 13).

d. *Enzimele lipolitice.* Deşi rezultatele sînt contradictorii, s-a convenit în a se considera că trigliceridlipaza şi LCAT sînt normale în boala Tangier (12).

D. DIAGNOSTIC

a. DIAGNOSTICUL POZITIV

Fenotipul homozigot este diagnosticat pe baza datelor clinice şi biochimice amintite: modificările amigdaliene, adenohepatosplenice, rectale şi neurologice, alături de hipocolesterolemie, hipertrigliceridemie moderată cu deficit sever de HDL, eventual şi de LDL (dar moderat), în timp ce VLDL şi chilomicronii sînt crescuţi.

Fenotipul heterozigot este practic asimptomatic. Depistarea lui se face prin cuantificarea HDL cu ajutorul precipitării (pretabilă la erori) sau a metodei radioimunologice de dozare a apo AI şi II.

b. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Întotdeauna se vor exclude următoarele eventualităţi:
— deficitul familial de LCAT;
— hepatopatii colostatice;
— malnutriţie sau hepatopatii severe;
— hipo-HDL produsă de o disglobulinemie cu anticorpi antiHDL (14).

Scanned with OKEN Scanner

E. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ, FIZIOPATOLOGIE, PATOGENEZĂ

Deşi s-au acumulat numeroase fapte de observaţie, patogeneza bolii Tangier nu este elucidată. Faptul se explică în parte şi prin foarte buna cunoaştere a metabolismului normal a HDL.

În prezent, sînt două ipoteze referitoare la producerea anomaliei *princeps*, deficitul de HDL:

a. Prima se referă la existenţa unui hipercatabolism, în timp ce sinteza HDL este normală (6).

b. Cea de a doua implică un defect de sinteză a apo A I şi II şi/sau a asamblării intracelulare a apoproteinelor cu lipidele (6).

Acumularea esterilor de colesterol în macrofagele sistemului reticuloendotelial este de asemenea neexplicată. Se acceptă, totuşi, ipoteza (nedemonstrată în totalitate) conform căreia deficitul de HDL produce, pe de o parte reducerea catabolismului chilomicronilor şi VLDL care au tendinţa de acumulare în dauna LDL care scad, şi, pe de altă parte, perturbează procesul de îndepărtare a colesterolului tisular care de asemenea se acumulează.

Este interesant totuşi de constatat că acest deficit sever de HDL nu constituie un factor de risc aterogen major, aşa cum era de aşteptat în special de cînd se acceptă rolul antiaterogen al hiperHDL.

F. ANATOMIE PATOLOGICĂ. HISTOCHIMIE (6)

a. LIPIDELE TISULARE

Histochimia amigdalelor, splinei şi ganglionilor limfatici pune în evidenţă o creştere de 20—140 ori a esterilor de colesterol. Acizii graşi care participă la esterificare sînt identici cu cei din chilomicroni sau din striaţiile lipidice aterosclerotice. Această ultimă observaţie are o deosebită valoare.

b. CELULELE SPUMOASE HISTIOCITARE

Prezenţa acestor celule în amigdale, splină, ganglioni limfatici, măduvă osoasă, intestinul subţire şi timus este caracteristică bolii Tangier.

c. SISTEMUL NERVOS

Sistemul nervos prezintă modificări minore şi necaracteristice.

G. GENETICĂ (6)

Boala are o distribuţie necunoscută în totalitate. Pînă în prezent nu a fost descrisă la orientali şi populaţia cu pielea neagră.

Modul de transmitere este autosomal recesiv.

Scanned with OKEN Scanner

H. TRATAMENT

Nu se poate vorbi de un tratament specific în boala Tangier. Se discută utilitatea dietei hiperlipidice (6).

III.2.5. ALTE HIPOLIPOPROTEINEMII

Se cunosc și alte circumstanțe clinice în care apar diferite forme de „hipolipoproteinemie". Unele sînt „primare non-familiale" sau „sporadice" (2) cu o frecvență și semnificație neelucidate. Este posibil ca, la fel ca în cazul HLP primare non-familiale sau a diabetului zaharat primar non-familial, cu timpul să asistăm la o reconsiderare nosologică.

Mai frecvente sînt hipolipoproteinemiile secundare. Le vom prezenta rezumativ.

a. Hipo-beta-lipoproteinemia din insuficiența hepatică gravă este produsă prin alterarea severă a funcțiilor hepatice, care reduce sinteza VLDL. Ca atare, rata sintezei LDL este afectată. Totodată, sinteza LCAT este perturbată, ceea ce scade concentrația esterilor de colesterol (3, 6).

b. Malnutriția, sindroamele de malabsorbție și anemiile severe se însoțesc de asemenea de hipo-beta-lipoproteinemie.

c. În hipertiroidism, hipocolesterolemia și hipoLDL au fost mult timp teste diagnostice.

d. În cadrul disproteinemiilor, este posibilă apariția anticorpilor antilipoproteinici, care în unele circumstanțe produc HLP (deoarece legîndu-se de LP le conferă „rezistența" la enzimele lipolitice), iar în alte circumstanțe induc hipolipemie (14). Semnificația reală a acestor anomalii nu se cunoaște.

e. Hipo-beta-lipoproteinemia a fost notată după tratament cu tuberculostatice de tipul pirazinamidei și la un bolnav cu tulburări ale metabolismului triptofanului (6).

Scanned with OKEN Scanner

III.3. DEFICITUL FAMILIAL DE LECITIN-COLESTEROL-ACILTRANSFERAZĂ

A. CADRUL NOSOLOGIC

Deficitul familial de LCAT este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă autosomal recesiv și caracterizată prin: opacitate corneeană, anemie, proteinurie cu insuficiență renală progresivă, reducerea marcată a esterilor de colesterol și lizolecitine consecutivă activității plasmatice foarte redusă a LCAT (15, 16, 21, 23).

Prima descriere a bolii a fost făcută în 1967 de către Gjone și Norum (15) la o femeie în vîrstă de 33 ani, originară din vestul Norvegiei. Pînă în 1978, au fost cunoscuți 14 bolnavi, majoritatea fiind investigați în cadrul unei fructuoase colaborări dintre Universitatea din Oslo (Norum și Gjone) și Departamentul de medicină al universității Washington din Seattle (Glomset).

B. TABLOUL CLINIC

Boala poate debuta în primii ani de viață. Tabloul clinic complet este deosebit de caracteristic (4, 6, 15, 16, 21, 23):

— Opacitățile corneene, sînt frecvente, constante și ușor de depistat, chiar din copilărie.

— Sindromul anemic, datorat unei moderate hemolize, este de tip normocrom, uneori fiind prezente celule „în țintă" atît în sîngele periferic, cît și în măduva hematogenă. Aici sînt depistate și histiocitele albastre „ca marea", alături de „celulele spumoase".

— Proteinuria apare precoce și este apoi constantă, evoluînd în timp spre insuficiența renală. Este moderată, însoțindu-se treptat de alterarea funcțiilor renale. Albuminemia nu este decît discret scăzută. Un singur bolnav din cei 14 studiați nu a prezentat proteinurie.

— Semnele clinice de ateroscleroză apar de obicei în jurul vîrstei de 40 ani, concomitent cu hipertensiunea arterială, aceasta la rîndul ei fiind probabil de tip „renal".

— Hepatosplenomegalia nu este prezentă în mod obișnuit.

— Nu se descriu acuze din partea sistemului nervos.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția și istoria naturală a acestor bolnavi este încă în curs de observație. Se cunoaște doar progresele leziunilor renale și apariția insuficienței renale cu hipertensiune arterială secundară. Acestea, împreună cu ateroscleroza, reduc speranța de viață a bolnavilor.

C. TABLOUL BIOCHIMIC

Comportamentul lipidelor, lipoproteinelor, a apoproteinelor și enzimelor lipolitice a constituit obiectul unor numeroase studii (15, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 25):

— Scăderea în plasmă a esterilor de colesterol și lizolecitinei, concomitent cu creșterea colesterolului liber și a lecitinei, constituie tabloul biochimic caracteristic deficitului familial de LCAT. Destul de frecvent apare și hipertrigliceridemia.

— VLDL are o concentrație plasmatică crescută, migrează în poziția beta și are o compoziție mult redusă în esteri de colesterol.

— LDL sînt eterogene: unele au forma unor particule lamelare mari, bogate în esteri de colesterol, altele sînt asemănătoare celor ce apar în icterul mecanic, iar cel de al treilea grup se pare că sînt LDL normale, dar la acestea s-a găsit un conținut de trigliceride de 10 ori mai mare decît la LDL provenite de la subiecți normali.

— HDL sînt reduse în concentrație și de mărimi diferite: mari, mici și intermediare. Cele de dimensiuni mai mari au un conținut foarte crescut de colesterol liber, în timp ce esterii de colesterol sînt abia reprezentați în toate tipurile dimensionale de HDL. Fosfatidilcolina și trigliceridele sînt în concentrație crescută. Migrarea electroforetică este anormală.

— Toate apoproteinele plasmatice sînt în concentrație scăzută (25). Caracteristic este faptul că în deficitul familial de LCAT apare „lipoproteina Lp-X", care este patognomonică pentru icterele obstructive (22, 24).

— Activitatea plasmatică a LCAT este absentă sau mult redusă. Aceasta se datorează deficitului înnăscut de enzime și nu prezenței unor inhibitori sau lipsei activatorilor, deoarece apo A—I și C—I, sînt prezente în plasmă (ele fiind activatorii cunoscuți ai enzimei).

— Alte modificări se referă la hiperuricemia constatată la trei bolnavi, dintre care unul a prezentat semne de gută.

D. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza:

a. DATELOR CLINICE ȘI HEMATOLOGICE

— opacități corneene, anemie normocromă, proteinurie moderată cu insuficiență renală cronică și hipertensiune arterială, alături de ateroscleroză precoce; în măduva hematogenă apar „histiocite albastre" și „celule spumoase".

b. DATELOR BIOCHIMICE

— colesterol liber și lecitină: crescute;

— colesterol esterificat și lizolecitină: scăzute;

— electroforetic, se constată anomalii de migrare ale VLDL (migrează în poziția beta) și HDL (migrează în poziția alfa-2-globulinică);

— activitatea plasmatică a LCAT este mult diminuată sau chiar absentă.

Diagnosticul diferențial se va face cu deficitul familial de HDL.

E. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

Datorită deficitului de LCAT, esterificarea lecitinei și a colesterolului nu se mai produce. Ca urmare, colesterolul liber se acumulează în țesuturi producînd modificările descrise (fig. III.1).

Deficitul de LCAT este demonstrat prin toate tehnicile accesibile și, în mod neîndoielnic, stă la baza perturbărilor biochimice. În acest sens, pledează normalizarea formării de esteri colesterolici după adaosul de LCAT purificat (15).

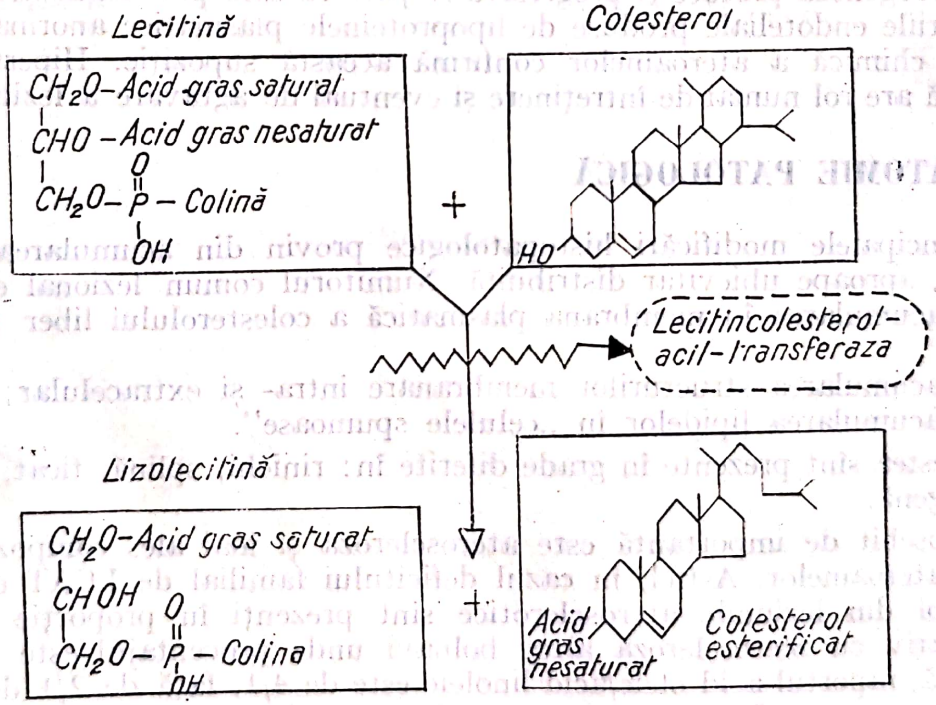


Fig. III.1. — **Deficitul** în lecitincolesterol-acil-transferază: acumularea lecitinei și colesterolului liber; scăderea lizolecitinei și a esterilor de colesterol (modificat după Gjone, Norum și Glomset, 15).

Este posibil ca afectarea reacției de esterificare a colesterolului și lecitinei să altereze compoziția lipidică și apoproteinică a HDL, ceea ce ar avea ca consecință pe de o parte încetinirea catabolismului chilomicronilor și VLDL, iar pe de altă parte acumularea esterilor de colesterol în țesuturi,

de unde ar fi trebuit să fie transportaţi spre ficat cu ajutorul HDL. Creşterea VLDL se explică şi prin sindromul nefrotic prezent la aceşti bolnavi (15).

Heterogenitatea dimensională a LDL, VLDL se explică tot prin perturbarea catabolismului chilomicronilor şi VLDL în urma căruia se formează LDL (6).

Acumularea esterilor de colesterol şi lecitinei apare şi în membrana eritrocitară, inducînd scăderea rezistenţei eritrocitelor şi a duratei lor de viaţă, explicînd totodată şi formarea eritrocitelor „în ţintă". Prezenţa „celulelor spumoase" şi a „histiocitelor albastre" în măduva hematogenă şi splină reflectă acumularea lipidică şi la acest nivel.

Nefropatia din deficitul familial de LCAT se explică prin (15):

— prezenţa „celulelor spumoase" în regiunea mesangială;

— alterarea epiteliului glomerular de către acele molecule ale LDL care sînt foarte mari;

— apariţia precoce a aterosclerozei arterei renale şi a arteriosclerozei arteriolelor.

Aceste tipuri lezionale ar putea explica şi apariţia hipertensiunii arteriale.

Aterogeneza precoce şi progresivă se pare că este provocată în principal de injuriile endoteliale produse de lipoproteinele plasmatice anormale. Compoziţia chimică a ateroamelor confirmă această supoziţie. Hipertensiunea arterială are rol numai de întreţinere şi eventual de agravare a leziunilor (6).

F. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Principalele modificări histopatologice provin din acumularea lipidică tisulară, aproape ubicvitar distribuită. Numitorul comun lezional este (15):

— acumularea în membrana plasmatică a colesterolului liber şi a lecitinei;

— acumularea structurilor membranare intra- şi extracelular;

— acumularea lipidelor în „celulele spumoase".

Acestea sînt prezente în grade diferite în: rinichi, splină, ficat, măduva hematogenă.

Deosebit de importantă este ateroscleroza şi mai ales compoziţia lipidică a ateroamelor. Astfel, în cazul deficitului familial de LCAT esterii de colesterol din leziunile aterosclerotice sînt prezenţi în proporţie de 35%, comparativ cu ateroscleroza altor bolnavi unde procentajul este de 75%. Totodată, raportul acid oleic/acid linoleic este de 4/1, faţă de 2/1 din ateroscleroza comună. Toate acestea permit afirmaţia amintită că compoziţia ateromului din deficitul familial de LCAT reflectă tipul anomaliilor lipidice şi lipoproteinice plasmatice.

G. GENETICĂ

Cei 14 bolnavi cu deficit familial de LCAT sînt originari din Norvegia, Germania, Anglia şi Franţa, distribuţia lor neavînd nici o particularitate (6).

Scanned with OKEN Scanner

Anomalia se transmite autosomal recesiv. Transmisia verticală a fost demonstrată în cazul familiilor norvegiene.

Este posibil ca gena responsabilă de sinteza LCAT să fie situată pe cromozomul 16, pe un locus apropiat de cel al alfa-haptoglobinei.

H. TRATAMENT

Pînă în prezent, dispunem de două mijloace terapeutice în deficitul familial de LCAT: dieta și transfuziile de sînge sau plasmă. În cazul apariției uremiei, a fost practicat transplantul renal la patru bolnavi (15).

Dieta indicată în această boală trebuie să fie hipolipidică. În felul acesta, se reduce concentrația LDL cu moleculă mare care, așa cum am arătat, se pare că sînt răspunzătoare, cel puțin în parte, de producerea nefropatiei. Nu se cunosc rezultatele terapiei de lungă durată prin dietă restrictiv-lipidică.

Transfuziile de sînge și/sau plasmă s-au practicat cu scopul aportului de LCAT. Într-adevăr, după transfuzii, timp de 6 zile, se obține creșterea activității plasmatice a LCAT și a colesterolului esterificat.

Cu toate acestea, tratamentul în deficitul familial de LCAT este departe de a fi rezolvat.

Scanned with OKEN Scanner

III.4. BOLI FAMILIALE ALE STOCAJULUI DE STEROLI NON-COLESTEROLICI

III. 4.1. XANTOMATOZA CEREBROTENDINOASĂ

A. CADRUL NOSOLOGIC

Xantomatoza cerebrotendinoasă este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă autosomal recesiv și caracterizată prin xantoame tendinoase, pulmonare și cerebrale, modificări neurologice și psihice, cataractă produse de depunerile masive de colesterol în aceste organe, deși aspectul lipidic plasmatic este normal (26).

Primele descrieri ale bolii se pare că au fost făcute de Schneider în 1936 și Von Bogaert în 1937, afecțiunea fiind denumită „boala Von Bogaert" (26). În 1968, Menkes (cit. de 26) constată la bolnavii cu această afecțiune prezența de colestanol în sînge și sistemul nervos central. Anomalia se mai numește „colestanoloză" (26).

Pînă în 1978, au fost descrise 28 observații, dintre care la 21 diagnosticul este cert.

B. TABLOUL CLINIC

Deși tabloul clinic este polimorf, s-a reușit descrierea a trei faze evolutive (26):

În prima fază, cu debut pînă la vîrsta de 10 ani, apare demența, urmată apoi, în faza a doua, de ataxie asociată cu spasticitate și cataractă. Acestea apar pînă la vîrsta de 20 ani. Tot în faza a doua apar și xantoamele tendinoase, localizarea pe tendonul ahilean fiind cea mai frecventă. Din punct de vedere histologic, leziunile sînt identice cu cele din HLP tip IIa. Uneori, apar xantelasme și xantome tuberoase.

În faza a treia, după vîrsta de 20 ani, simptomele și semnele descrise se accentuează; se agravează în special tulburările nervoase. De regulă, bolnavii sucombă în jurul vîrstei de 50 ani.

C. TABLOUL BIOCHIMIC

Spectrul lipidic la bolnavii cu xantomatoză cerebrotendinoasă este necaracteristic. Se consideră că valorile colesterolemiei sînt normale, deși la unii pacienți s-au descris hipercolesterolemii moderate. Într-un singur caz, s-a evidențiat hipertrigliceridemie cu hiper VLDL. Fosfolipidele serice sînt de asemenea în concentrație normală (26).

Scanned with OKEN Scanner

D. DIAGNOSTIC

Diagnosticul precoce al xantomatozei cerebrotendinoase este deosebit de dificil. El devine facil în momentul apariţiei stigmatelor xantomatoase. În cazul acesta, la un tînăr cu xantoame tendinoase, tulburări neuropsihice şi cataractă, se va suspecta boala. Confirmarea se va face prin dozarea colestanolului în sînge şi mai ales în bilă unde concentraţia sa creşte de cinci ori (26).

E. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ, FIZIOPATOLOGIE, PATOGENEZĂ

Colestanolul este 5-alfa-colestan-3-beta-ol, adică un sterol saturat, care se deosebeşte de colesterol prin înlocuirea dublei legături 5,6 cu hidrogen, în poziţia 5 alfa (fig. III.2.). Poate fi dozat cu ajutorul cromatografiei gazoase.

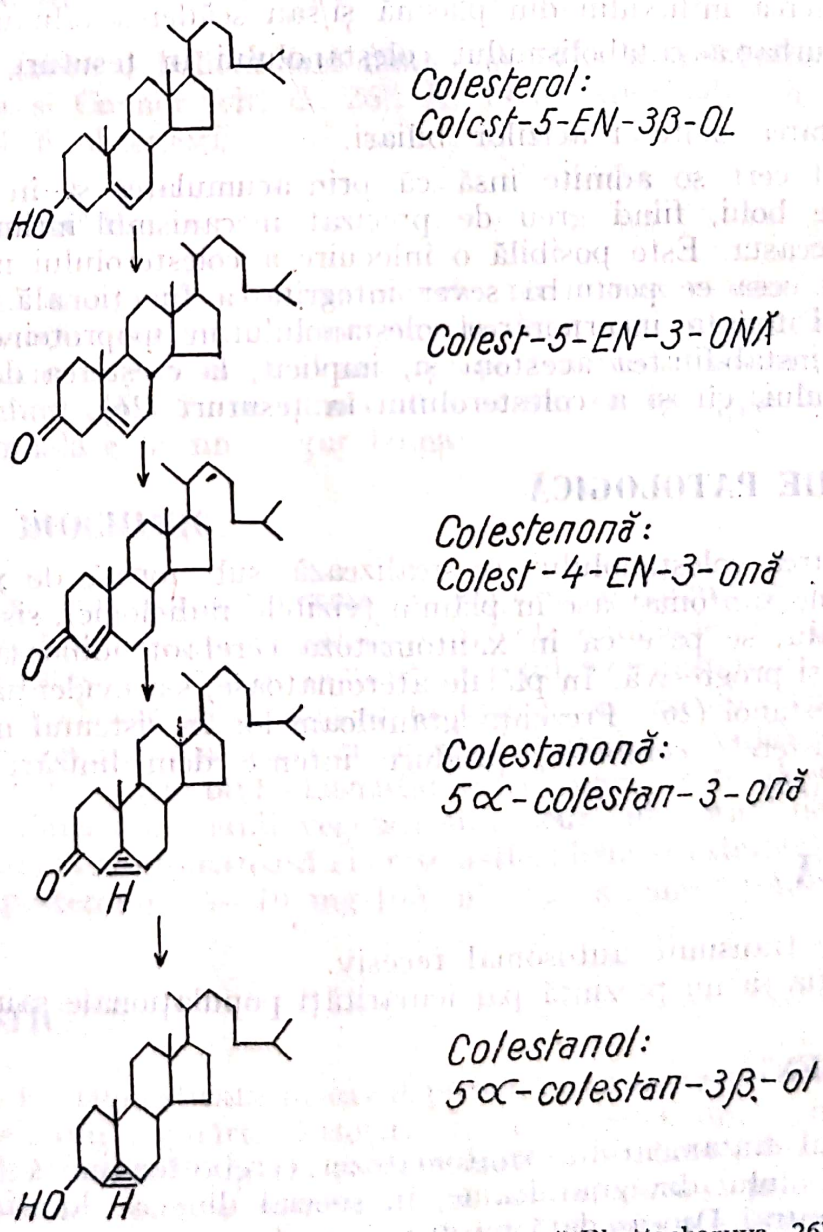


Fig. III.2. — Sinteza colestanolului (după Bhattacharyya, 26).

În felul acesta, a fost depistat alături de colesterol în aproape toate țesuturile mamiferelor (26). El se sintetizează plecînd de la colesterol, urmînd etapele de „colest-5-en-3-onă", colestenone, colestanone și colestanol. La fel ca și colesterolul, se poate găsi sub formă „liberă" sau „esterificat" cu acizi grași (26).

La om, nu s-a putut demonstra absorbția intestinală a colestanolului. În plasmă, unde se găsește în proporție foarte redusă (1% din totalul sterolilor) el este transportat în special cu ajutorul LDL și, în mai mică măsură, prin VLDL și HDL. Colestanolul tisular provine fie din influxul celui plasmatic, fie în urma unei biosinteze locale. Îndepărtarea sa din țesuturi se face prin catabolizare sau eflux în plasmă. Este transportat la ficat unde este catabolizat sau excretat prin bilă (26).

Patogeneza acumulării tisulare de colestanol în xantomatoza cerebrotendinoasă nu se cunoaște. Se discută următoarele posibilități (26):

— creșterea influxului din plasmă și/sau scăderea efluxului;

— perturbarea catabolismului colestanolului în țesuturi, proces necunoscut;

— afectarea sintezei acizilor biliari.

În mod cert se admite însă că prin acumularea sa în țesuturi apar manifestările bolii, fiind greu de precizat mecanismul intim prin care se realizează aceasta. Este posibilă o înlocuire a colesterolului membranar cu colestanolul, ceea ce perturbă sever integritatea funcțională și structurală a celulelor. Totodată, încorporarea colestanolului în lipoproteinele plasmatice ar duce la instabilitatea acestora și, implicit, la creșterea depozitării atît a colestanolului, cît și a colesterolului în țesuturi (26).

F. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Acumularea colestanolului se realizează sub formă de xantoame sau de granuloame xantomatoase în plămîn (vizibile radiologic), sistemul nervos, oase. Totodată, se pare că în xantomatoza cerebrotendinoasă aterogeneza este precoce și progresivă. În plăcile ateromatoase, s-a evidențiat o cantitate mare de colestanol (26). Prezența granuloamelor în sistemul nervos central (cerebel, emisferele cerebrale) produce intense demielinizări și reducerea celularității (26).

G. GENETICĂ

Boala se transmite autosomal recesiv.

Distribuția sa nu prezintă particularități populaționale sau rasiale (26).

H. TRATAMENT

Obiectivul tratamentului xantomatozei cerebrotendinoase este mobilizarea colestanolului din granuloame, în special din cele localizate în sistemul nervos central. Deocamdată nu dispunem de mijloace terapeutice pentru

aceasta. Se practică:
— dieta restrictivă în colesterol și colestanol;
— terapia cu Clofibrat — rezultatele sînt incerte;
— terapia cu acid chenodeoxicolic, care se pare că reduce atît sinteza colesterolului, cît și a colestanolului.

III.4.2. BETA-SITOSTEROLEMIA XANTOMATOASĂ

A. CADRUL NOSOLOGIC

Beta-sitosterolemia xantomatoasă este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă autosomal recesiv și caracterizată prin acumularea beta-sitosterolilor vegetali în sînge și țesuturi, alături de prezența xantoamelor tendinoase (26).

Prima descriere a bolii a fost făcută în 1973 la trei bolnavi de către Bhattacharyya și Connor (cit. de 26). În 1978, Khachadurian (cit. de 26) comunică încă 6 observații.

B. TABLOUL CLINIC

Principalul semn clinic — xantoamele tendinoase — este semnalat în primii ani de viață, evoluînd ulterior pînă la deformări ale regiunilor respective. Mai frecvent este descrisă localizarea pe tendonul ahilean și tendoanele extensorilor mîinii (26). Nu se cunosc alte acuze, cu excepția unor episoade artralgice, semnalate la un singur bolnav.

C. TABLOUL BIOCHIMIC

— Lipidele serice au fost normale, exceptînd o singură observație unde xantomatoza a fost însoțită inițial de hipercolesterolemie și hiperLDL (26).
— Cei trei steroli vegetali: beta-sitosterolul, compesterolul și stigmasterolul, care în mod normal se găsesc în plasmă în cantități foarte mici, în beta-sitosterolemia xantomatoasă cresc în mod evident. Astfel, dacă în condiții normale beta-sitosterolul plasmatic are o concentrație de 0,3—1,7 mg/100 ml, iar ceilalți doi steroli vegetali sînt doar sub formă de „urme", în beta-sitosterolemia xantomatoasă ei cresc astfel: beta-sitosterolul: 12—27 mg/100 ml, compesterolul: 6—10 mg/100 ml, iar stigmasterolul sub 1 mg/100 ml.

D. DIAGNOSTIC

Boala va fi diagnosticată în cazul prezenței xantomelor tendinoase, care debutează încă din copilărie, însoțite de un spectru lipidic normal. Dacă se exclude HLP familială tip IIa și xantomatoza cerebrotendinoasă, diagnosticul de beta-sitosterolemie xantomatoasă este confirmat prin cuantificarea sterolilor vegetali cu ajutorul cromatografiei în gaz-lichid (26).

Scanned with OKEN Scanner

E. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

Cei trei steroli vegetali cunoscuți: beta-sitosterolul, compesterolul și stigmasterolul sînt conținuți în lipidele vegetale (uleiuri vegetale, nuci etc.). Structura lor chimică este asemănătoare cu cea a colesterolului (fig. III.3.).

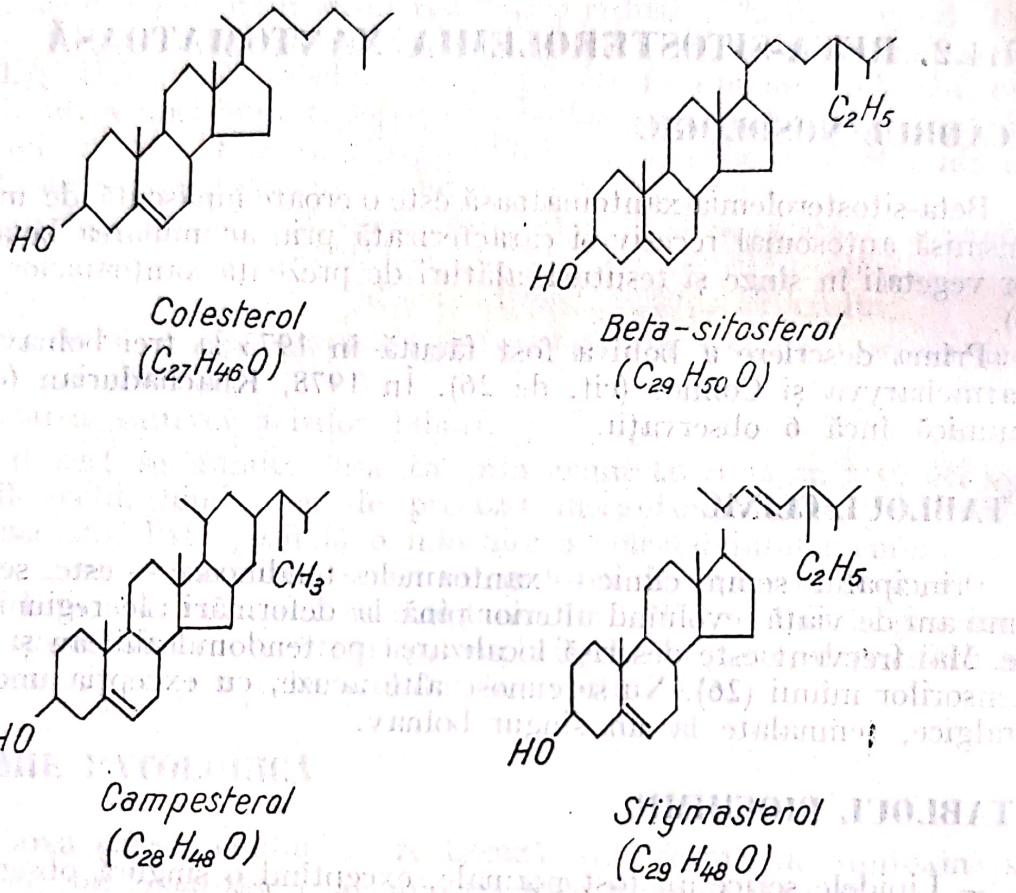


Fig. III.3. — Sinteza celor trei steroli vegetali implicați în producerea beta-sitosterolemiei (după Bhattacharyya, 26).

Prin alimente sînt introduse în corp aproximativ 250 mg steroli vegetali/24 ore. Sînt absorbiți în proporție de 5%. În plasmă, sînt transportați cu LDL și HDL. Organismul uman nu sintetizează acest tip de steroli. Pot fi eliminați ca atare prin piele sau bilă (26).

Acumularea lor în tendoane, sînge, bilă și țesutul adipos se datorează în primul rînd creșterii impresionante a absorbției lor intestinale (26). Probabil că inițial este amplificată esterificarea sterolilor (mecanism necunoscut), ceea ce facilitează ulterior încorporarea lor în chilomicroni (26). Se crede că excreția biliară și tegumentară a sterolilor vegetali este limitată. În felul acesta, se ajunge la creșterea *pool*-ului lor.

Prin încărcarea chilomicronilor și apoi a LDL și HDL cu steroli vegetali, se perturbează stabilitatea structurală a lipoproteinelor, favorizîndu-se depunerea tisulară atît a colesterolului, cît și a sterolilor vegetali (26). Prezența lor în xantoame este o dovadă în acest sens. Deosebit de interesantă

ne apare ipoteza care atribuie sterolilor vegetali un rol aterogen prin același mecanism ca cel descris în cazul xantoamelor. Observațiile prospective vor elucida această supoziție.

F. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Nu dispunem de date morfopatologice în beta-sitosterolemia xantomatoasă. Se cunoaște doar compoziția deosebit de bogată în steroli vegetali a xantoamelor.

G. GENETICĂ

Boala se transmite autosomal recesiv, fiind probabil influențată de sex. Transmisia verticală încă nu a fost demonstrată.

H. TRATAMENT

Pînă în prezent dispunem de un singur mijloc terapeutic în beta-sitosterolemia xantomatoasă, și anume regimul alimentar restrictiv în steroli vegetali. Rezultatele preliminare sînt încurajatoare.

Scanned with OKEN Scanner

III.5. DEFICITUL ÎN COLESTERIL-ESTER-HIDROLAZĂ ACIDĂ

III.5.1. BOALA WOLMAN

A. CADRUL NOSOLOGIC

Boala Wolman este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă autosomal recesiv, produsă de deficitul colesteril-ester-hidrolazei acide și caracterizată prin: vărsături, hepatosplenomegalie, calcifierea glandelor suprarenale. Evoluția este fatală în primele luni de viață (27).

Prima descriere a bolii a fost făcută de Alexander în 1946 (cit. de 27), dar acesta nu o recunoaște ca o entitate aparte. În 1956 și apoi în 1965, Wolman diagnostichează anomalia, subliniind acumularea esterilor de colesterol și a trigliceridelor în țesuturi și organe. Tot în 1965, Crocker îi dă denumirea de „boala Wolman".

B. TABLOUL CLINIC

Debutul bolii este în primele zile sau săptămîni de viață prin vărsături incoercibile și scaune apoase. Abdomenul este mult mărit în volum, probabil datorită hepatosplenomegaliei severe și constante. După aproximativ șase săptămîni, apare anemia, care devine apoi severă. În măduva hematogenă, se constată celule spumoase. Este posibilă apariția icterului și a febrei (27).

Calcificarea glandelor suprarenale este de mare valoare diagnostică. Se evidențiază prin examen radiologic simplu (27).

Nu sînt prezente simptome și semne caracteristice din partea sistemului nervos.

Evoluția bolii este rapidă, spre exitus, în primele luni de viață. Cea mai lungă supraviețuire a fost de 7 luni (27).

C. TABLOUL BIOCHIMIC

— Lipidele și lipoproteinele plasmatice sînt normale la majoritatea bolnavilor. Rareori se descrie hipertrigliceridemie cu hiperVLDL sau, la cei cu denutriție, hipocolesterolemie cu hipoLDL (27).

Scanned with OKEN Scanner

D. DIAGNOSTIC

a. DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe datele clinice: hepatosplenomegalie, simptome gastrointestinale și calcifierea suprarenalelor. Demonstrarea deficitului în colesteril-ester-hidrolaza acidă în culturile de fibroblaști tegumentari sau în leucocite confirmă diagnosticul (27).

Diagnosticul heterozigoților se face prin demonstrarea reducerii activității acestei enzime în leucocite (27). Diagnosticul prenatal încă nu este posibil.

b. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se va face cu alte circumstanțe clinice în care apare calcifierea suprarenalelor: boala Addison, teratomul, hemoragiile, neuroblastomul, chisturile, feocromocitomul sau carcinomul suprarenalian (27).

E. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

Principala „leziune" biochimică din boala Wolman este deficitul sever de „colesteril-ester-hidrolază acidă" sau „lipaza acidă" după cum mai este denumită. Această enzimă, localizată lizozomal (28), are ca substrat esterii de colesterol și trigliceridele tisulare, pe care le hidrolizează, fiind posibilă și catalizarea reacției în sens invers (27). Ea acționează în mediu acid (pH 4—5,6), spre deosebire de hidrolazele alcaline.

Scăderea activității colesteril-ester-hidrolazei acide a fost demonstrată în ficat, splină, glande suprarenale, leucocite și fibroblaștii proveniți de la pacienți cu boala Wolman (27).

Datorită acestui deficit enzimatic, în țesuturile și organele respective se acumulează esteri de colesterol, trigliceride și esteri sterolici oxigenați. Această acumulare se produce în lizozomi (27). Este greu de explicat cum aceste anomalii biochimice produc tabloul clinic descris.

Una din cele mai severe modificări din boala Wolman, calcifierea glandelor suprarenale, se explică prin favorizarea precipitării calciului de către acizii grași liberi rezultați din hidroliza parțială a trigliceridelor la acest nivel (27).

F. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Glandele suprarenale sînt mult mărite de volum, colorate în galben, conținînd „celule spumoase" și cristale de esteri de colesterol. Modificări similare sînt descrise în ficat, splină, ganglioni limfatici. La nivelul sistemului nervos, modificările sînt minime și necaracteristice (27).

G. GENETICĂ

Boala se transmite autosomal recesiv, fiind distribuită aproximativ egal la cele două sexe. Transmisia verticală a fost demonstrată (27).

Scanned with OKEN Scanner

H. TRATAMENT

Nu se cunoaște nici un mijloc terapeutic care să amelioreze acuzele sau speranța de viață a acestor bolnavi.

III.5.2. BOALA STOCAJULUI ESTERILOR DE COLESTEROL

A. CADRUL NOSOLOGIC

Boala stocajului esterilor de colesterol este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă recesiv, provocată de un deficit în activitatea colesteril-ester-hidrolazei acide și caracterizată prin hepatomegalie și acumularea esterilor de colesterol și trigliceride în multe țesuturi și organe. Spre deosebire de boala Wolman, evoluția este relativ benignă (27).

Prima descriere a bolii a fost făcută de Fredrickson în 1963. Pînă în prezent, se cunosc zece observații. Boala mai este cunoscută sub denumirile de „boala stocajului hepatic de esteri colesterolici" sau „policoria colesterolică".

B. TABLOUL CLINIC

Semnul cardinal este hepatomegalia, care uneori poate fi prezentă chiar de la naștere. Mai frecvent, este depistată la copilul tînăr. Acuzele clinice ce apar ulterior și care decid prognosticul bolnavilor se datoresc agravării hepatopatiei și hipertensiunii portale: splenomegalie, varice esofagiene, icter (27).

C. TABLOUL BIOCHIMIC

Majoritatea bolnavilor au hipercolesterolemie cu hiper-LDL. Fracția esterificată a colesterolului plasmatic este normală. Uneori, este prezentă hipertrigliceridemia și mai ales scăderea accentuată a HDL (27).

În bilă, se depistează cromatografic creșterea accentuată a concentrației acizilor biliari, în special a acidului chenodeoxicolic.

D. DIAGNOSTIC

Suspiciunea de „boală a stocajului esterilor de colesterol" se face la copilul ce prezintă hepatomegalie cu hipercolesterolemie, iar în măduva hematogenă „celule spumoase". Confirmarea se face în momentul demonstrării scăderii activității colesteril-ester-hidrolazei acide în leucocitele și culturile de fibroblaști tegumentari (27).

Diagnosticul heterozigoților se stabilește prin determinarea activității enzimei în leucocite. Diagnosticul prenatal nu este posibil (27).

Diagnosticul diferențial se va face cu glicogenozele. Boala Wolman evoluează malign, însoțită de calcifierea glandelor suprarenale, care în boala stocajului esterilor de colesterol lipsește.

Scanned with OKEN Scanner

E. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

La fel ca în boala Wolman, leziunea biochimică fundamentală este scăderea activității colesteril-ester-hidrolazei acide, anomalie demonstrată în ficat, splină, ganglioni limfatici, aortă, leucocite și culturile de fibroblaști tegumentari (27). Este sigur că din punct de vedere cantitativ enzimopatia din boala stocajului esterilor de colesterol este mai redusă decît cea din boala Wolman. Așa se explică evoluția mai benignă a tabloului clinic în prima eventualitate. Oricum, și aici sînt demonstrate acumulările tisulare de esteri de colesterol și trigliceride în țesuturi și organe. În plus, se pare că aici, spre deosebire de boala Wolman, există suficient timp pentru inițierea și progresia aterogenezei, fapt explicat prin scăderea activității colesteril-ester-hidrolazei acide din endoteliul aortic (29).

F. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Modificările morfopatologice și histochimice din boala stocajului esterilor de colesterol se datoresc stocajului intralizozomial al esterilor de colesterol, hipertensiunii portale și aterosclerozei (27). Stocajul lipidic este evidențiat în organele și țesuturile amintite, a căror structură este parțial modificată. Cele mai severe remanieri structurale sînt întîlnite în ficat (27).

G. GENETICĂ

Toate cazurile de boală a stocajului esterilor colesterolici au fost descrise la populația caucaziană din S.U.A. Probabil că anomalia este transmisă autosomal recesiv. Este posibilă influențarea sa de către sex (27).

H. TRATAMENT

Nu există nici un tratament specific pentru această boală.

Scanned with OKEN Scanner

III.6. BOALA STOCAJULUI ACIDULUI FITANIC. SINDROMUL REFSUM

A. CADRU NOSOLOGIC

Boala stocajului acidului fitanic sau „sindromul Refsum" este o eroare înnăscută de metabolism transmisă autosomal recesiv, provocată de un deficit în alfa-hidroxilaza acidului fitanic și caracterizată prin: retinopatie pigmentară, polineuropatie periferică, ataxie și creșterea concentrației proteinelor în lichidul cefalorahidian (30).

Prima descriere a bolii a fost făcută de Refsum în 1946 (cit. de 30). În 1963, Klenk pune în evidență creșterea concentrației de acid fitanic în sînge și țesuturi, iar în 1969 Herndon și Steinberg descoperă anomalia enzimatică.

B. TABLOUL CLINIC

Boala debutează de regulă în copilărie și evoluează gradat, fiind întreruptă de perioada de acalmie. Tabloul clinic complet se caracterizează prin (30):

— retinopatie pigmentară, avînd ca consecință scăderea vederii nocturne;

— polineuropatie periferică, simetrică, cu pierderea sensibilității senzoriale și motorii, alături de diminuarea reflexelor osteotendinoase;

— ataxie, anosmie, inegalitate pupilară, displazie epifizară, hiperkeratoză palmară;

— creșterea concentrației proteinelor în lichidul cefalorahidian, fără a fi prezentă pleiocitoza.

C. TABLOUL BIOCHIMIC

În mod normal, în plasmă se găsește mai puțin de 0,3 mg/ml de acid fitanic, ceea ce face ca prin mijloacele uzuale să nu poată fi depistat.

În sindromul Refsum, se evidențiază o creștere exagerată a acidului fitanic în sînge, corespunzător unei proporții de 5—30% din totalul acizilor grași (30).

Scanned with OKEN Scanner

D. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza tetradei: retinită pigmentară, ataxie, polineuropatie periferică și creșterea proteinorahiei. Confirmarea se face prin demonstrarea creșterii acidului fitanic în sînge și demonstrarea absenței alfa-hidroxilazei acidului fitanic în culturile de fibroblaști tegumentari (30).

Heterozigoții se diagnostichează prin evidențierea reducerii activității alfa-hidroxilazei acidului fitanic (27).

Diagnosticul diferențial se va face cu alte boli neurologice care evoluează cu ataxie și polineuropatie periferică sau cu retinopatie pigmentară.

E. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

Acidul fitanic este un acid gras ramificat, cu 20 atomi de carbon. Unica sa sursă în corpul uman este cea exogenă, adică alimentară. În alimente se găsește sub formă de acid fitanic și fitol (care se oxidează în acid fitanic) ca componente ale clorofilei. Prin acțiunea alfa-hidroxilazei acidului fitanic, acidul se transformă în acid hidroxifitanic apoi în acid pristanic, care este degradat pe calea beta-oxidării (30) (fig. III.4.).

Absența activității alfa-hidroxilazei acidului fitanic în sindromul Refsum a fost demonstrată în culturile de fibroblaști tegumentari și în alte țesuturi. Consecutiv acestei deficiențe, prima etapă a degradării acidului fitanic este anulată și acidul se acumulează în sînge și țesuturi.

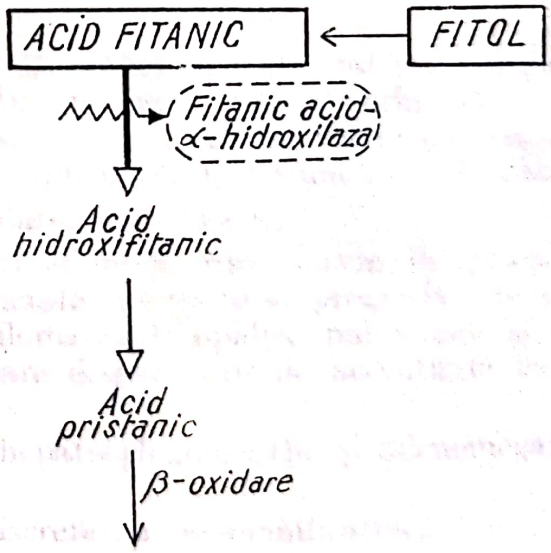


Fig. III.4. — Metabolismul acidului fitanic; deficitul în „alfa-hidroxilaza acidului fitanic" din sindromul Refsum (modificat după Steinberg, 30).

Patogeneza lezională din sindromul Refsum consecutivă acumulării acidului fitanic se explică prin următoarele ipoteze (30):

— încorporarea în lipidele tisulare a unui acid gras poliramificat în locul altui acid gras modifică structura membranară, făcînd-o mult mai puțin rezistentă. În cazul mielinei de exemplu, se produce demielinizare intensă și apariția simptomatologiei nervoase;

— asemănarea structurală între acidul fitanic și vitaminele E și K a condus la ipoteza că acesta este toxic prin interferarea cu acțiunea acestor vitamine. Ar fi vorba deci de un „antimetabolit" (30);

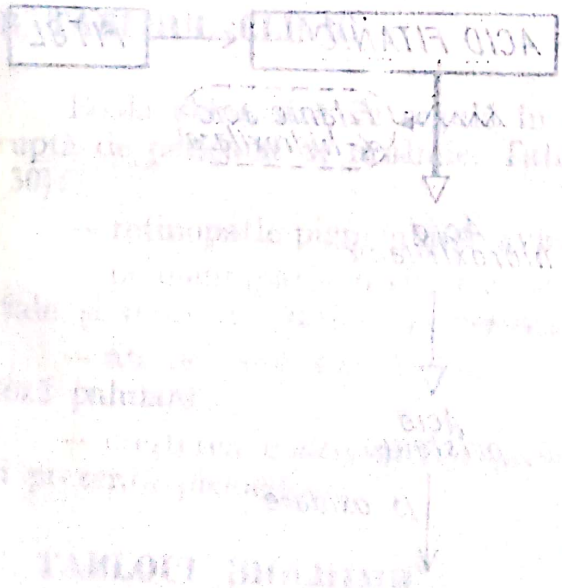
— o altă presupunere se bazează pe constatarea că în sindromul Refsum este prezentă o concentrație scăzută de acid oleic, „carența în acid oleic" fiind deci cauza bolii (30).

F. GENETICĂ

Boala se transmite autosomal recesiv. Transmisia verticală a fost demonstrată. Heterozigoții pot fi depistați prin metoda amintită. Se presupune existența unui defect poligenic (30).

G. TRATAMENT

Unicul tratament care s-a soldat cu unele ameliorări clinice și mai ales cu scăderea concentrației acidului fitanic în sînge este regimul restrictiv în vegetale „verzi", care conțin clorofilă. Pentru a fi eficient, trebuie instituit precoce înaintea demielinizării masive sau a apariției retinopatiei pigmentare.



III.7. DEFICIENȚA ÎN CERAMIDAZĂ. LIPOGRANULOMATOZA FARBER

A. CADRUL NOSOLOGIC

Lipogranulomatoza Farber este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă autosomal recesiv, provocată de deficitul în ceramidază, cu acumulare tisulară de ceramid. Se caracterizează clinic prin: răgușeală, tumefieri și dureri articulare, noduli periarticulari și subcutanați, infiltrații pulmonare și neuronale lipidice (31).

Prima descriere a bolii a fost făcută de Farber, în anul 1957 (cit. de 31). Pînă în anul 1978, erau cunoscute 14 cazuri.

B. TABLOUL CLINIC

Boala debutează după primele două săptămîni de viață, tabloul complet fiind descris în jurul vîrstei de două luni. Se caracterizează prin (31):

— tumefieri ale articulației membrelor, care devin foarte dureroase;

— apariția unor noduli periarticulari, subcutanați, conjunctivali, linguali;

— țipătul copilului este modificat datorită răgușelii;

— tulburări de deglutiție, vărsături și febră, care survin în episoade repetate, după fiecare episod starea generală alterîndu-se progresiv. Aceste acuze se datoresc infiltrațiilor granulomatoase lipidice pulmonare și pe căile respiratorii superioare. Uneori, apare dispnee atît de accentuată încît este necesară traheostomia;

— în unele cazuri s-au constatat hepatosplenomegalie și adenomegalie moderată;

— tulburările neurologice sînt discrete și nesemnificative.

Evoluția bolii este fatală, decesul survenind în jurul vîrstei de 15—20 ani.

C. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele clinice care după afirmația lui Moser permit un „blitz diagnostic" (31).

Scanned with OKEN Scanner

Confirmarea diagnosticului se face prin evidenţierea acumulării ceramidului în nodulii subcutanaţi prin metode cromatografice sau spectrometrice de masă (31).

Diagnosticul specific presupune demonstrarea deficitului de ceramidază în ţesuturi şi în special în culturile de fibroblaşti tegumentari (31).

S-a demonstrat „creşterea" *pool*-ului ceramidic în culturile de celule amniotice, ceea ce face posibil diagnosticul prenatal (31).

D. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

Ceramidul este compus dintr-o bază cu lanţ lung, legată printr-o legătură amidică de acizi graşi. Cel mai adesea, baza este reprezentată de sfingozină. Prin metode cromatografice, ceramidul a fost demonstrat în multe ţesuturi şi organe. Se apreciază că el reprezintă aproximativ 0,05—1% din totalul lipidelor. O cantitate mai mare se găseşte în trombocite, ficat şi sistemul nervos (31).

Sinteza şi degradarea ceramidului se face conform schemei de mai jos:

bază cu lanţ lung + acid gras CoA → ceramid + CoA
(sfingozina)

ceramid + H_2O → sfingozină + acid gras

Reacţia de sinteză este catalizată de „acilCoA: sfingozin N-acil-transferază", iar catabolizarea este catalizată de ceramidază (fig. III.5).

Ceramidul este un component important al sfingolipidelor (gangliozide, sfingomielină, cerebrozide, sulfatide) (31).

În boala Farber a fost demonstrat deficitul sever, uneori chiar absenţa activităţii ceramidazei în multe ţesuturi şi organe (31). Acest defect enzimatic este leziunea biochimică fundamentală în lipogranulomatoză, răspunzătoare în cea mai mare parte de acumularea ceramidului sub formă de lipogranuloame, care la rîndul lor induc tulburările severe din această boală (31).

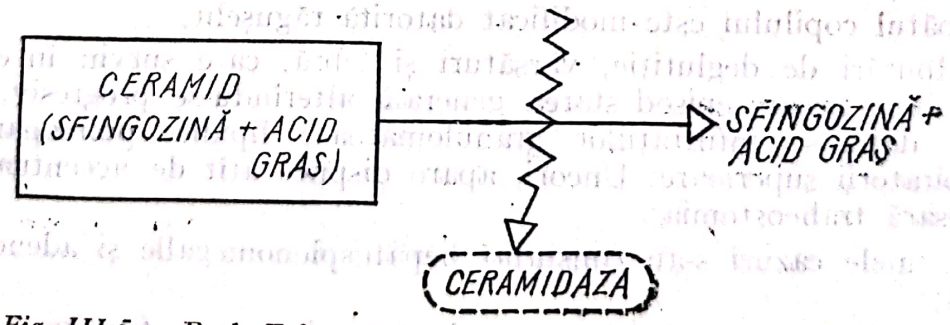


Fig. III.5. — Boala Faber: deficit în ceramidază; acumularea ceramidului (modificat după Moser, 31).

E. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Necropsiile efectuate au confirmat infiltraţiile lipogranulomatoase cu localizările respective: articulare, periarticulare, subcutanate, laringiene, pulmonare, sistemul nervos central.

Microscopia electronică confirmă ipoteza că lipogranulomatoza Farber este o boală a „stocajului lizozomial" (31).

F. GENETICĂ

Boala se transmite autosomal recesiv, fără particularități de distribuție legate de rasă sau sex.

G. TRATAMENT

Singurul remediu terapeutic comunicat pînă în prezent este clorambucilul (Crocker, cit. de 31).

Scanned with OKEN Scanner

III.8. LIPIDOZA SFINGOMIELINICĂ. BOALA NIEMANN-PICK

A. CADRUL NOSOLOGIC

Boala Niemann-Pick este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă autosomal recesiv, produsă de deficitul în sfingomielinază, ceea ce are ca efect acumularea de sfingomielină în multe țesuturi și organe. Din punct de vedere clinic, se caracterizează prin hepatosplenomegalie, tulburări neurologice și mentale. Acestea sînt prezente în grade diferite motiv pentru care boala Niemann-Pick a fost defalcată în cinci tipuri (A-E) (32, 33).

Prima descriere a bolii a fost făcută de Niemann în 1914. În 1922, Pick aduce precizări de ordin histologic, fapt care motivează denumirea de „boala Niemann-Pick", pe care chiar el a propus-o (32).

B. TABLOUL CLINIC

a. TIPUL A — FORMA ACUTĂ NEURONOPATICĂ

Este cea mai frecventă formă a acestei boli. Debutul este semnalat în primele luni de viață prin hepatosplenomegalie, care progresează rapid, producînd o impresionantă creștere în volum a abdomenului și contrastînd cu aspectul membrelor, care sînt foarte subțiri (asemănător cu ciroza hepatică a adultului). Starea generală este alterată datorită anorexiei, vărsăturilor, diareei. Este posibilă apariția tusei, polipneei și a febrei. Treptat, apar manifestările neurologice și deteriorarea psihică; ambele progresează spre pierderea motilității, inerție și idioție. Semnele oculare se caracterizează prin nistagmus și pată roșie cu halou cenușiu în regiunea maculară. Apare amauroză de tip central și surditate completă. Moartea survine pînă la vîrsta de trei ani (32).

b. TIPUL B — FORMA CRONICĂ FĂRĂ AFECTAREA SISTEMULUI NERVOS

Deși semnele atingerii viscerale apar mai precoce decît în tipul A, bolnavii din acest grup au o evoluție relativ benignă datorită absenței tulburărilor neurologice. Mai mult, la unii dintre ei este prezentă o surprin-

Scanned with OKEN Scanner

zătoare inteligență. Semnul dominant este splenomegalia, după care apare și hepatomegalia. Datorită infiltrațiilor pulmonare există o tendință la pneumonii (32).

c. TIPUL C — FORMA CRONICĂ NEURONOPATICĂ

Acest tip de boală debutează după vîrsta de 2 ani prin tulburări de vorbire, ataxie și hepatosplenomegalie moderate. Treptat, se accentuează tulburările neuropsihice: deteriorare psihică, pierderea coordonării motorii, hipertonie cu creșterea amplitudinii reflexelor osteotendinoase și contractură. Decesul survine în jurul vîrstei de 15 ani (32).

d. TIPUL D — VARIANTA „NOVA SCOȚIA"

Este un tablou clinic asemănător cu cel descris la „tipul C" și întîlnit în special la populația din zona vestică Nova Scoția (32).

e. TIPUL E — FORMA ADULTĂ NON-NEURONOPATICĂ

Tipul E, prezent la adult, se caracterizează prin hepatosplenomegalie, și celule spumoase caracteristice în măduva hematogenă, splină și ficat, unde se evidențiază și o cantitate crescută de sfingomielină. Tulburările neurologice sînt minime sau lipsesc (32). Unii autori numesc forma adultă „sindrom cu histiocite albastre ca marea" (37), deși Brady afirmă că aceste celule nu sînt caracteristice bolii Niemann-Pick (32).

C. DIAGNOSTIC

a. DIAGNOSTICUL FENOTIPULUI HOMOZIGOT

— *Homozigotul de tip A* se diagnostichează ușor pe baza tabloului clinic, la care se adaugă prezența „celulelor spumoase Niemann-Pick" în măduva hematogenă (32, 33).

— *Homozigoții de tip B, C, D, E* necesită, pe lîngă datele clinice, histopatologice („celulele Niemann-Pick") sau histochimice (acumularea sfingomielinei în ficat, splină) și determinarea activității sfingomielinazei, prin (32):

— dozarea sfingomielinazei în țesutul hepatic (sau alt țesut) prelevat de la bolnav, utilizîndu-se ca substrat sfingomielina marcată (C^{14});

— cu ajutorul analogului cromogenic al sfingomielinei: 2-hexadecanoil-4-nitrofenil-fosfocolină (HNP), care este folosit ca substrat pentru sfingomielinaza provenită dintr-un țesut uman bolnav;

— preparatele de leucocite sonicate + sfingomielină C^{14} se pare că sînt un substrat mai sensibil pentru sfingomielinază decît HNP;

— cea mai facilă metodă este cea furnizată de culturile de fibroblaști tegumentari + sfingomielină C^{14} sau HNP.

Cu ajutorul acestor metode, s-a demonstrat deficitul enzimatic în tipurile A, B și C. În tipul D, spectrul enzimatic este normal, la fel ca și în tipul E. Aici este prezentă totuși modificarea tipului izoenzimelor sfingomielinazei (32, 33).

b. DIAGNOSTICUL FENOTIPULUI HETEROZIGOT

Purtătorii anomaliei sînt asimptomatici. Ei pot fi depistați prin demonstrarea reducerii activității sfingomielinazei în preparatele de leucocite sonicate (32).

c. DIAGNOSTICUL PRENATAL

Primul diagnostic prenatal de boală Niemann-Pick a fost stabilit în anul 1971, fiind acum o investigație curentă. El este posibil, prin demonstrarea reducerii activității sfingomielinazei în culturile de celule amniotice. Mai recent, se folosește ca substrat HNP (32, 33).

D. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

Sfingomielina este formată din ceramid (sfingozină + acid gras) + fosfocolină. Catabolizarea ei se produce cu ajutorul sfingomielinazei (fig. III.6).

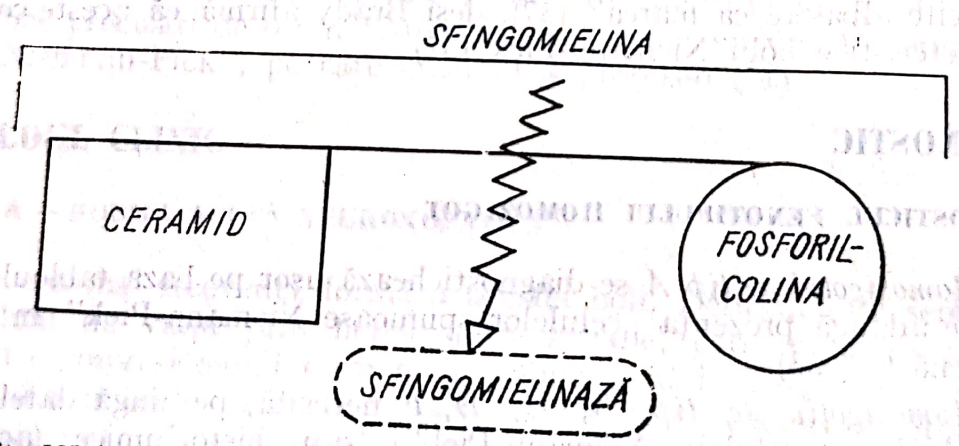


Fig. III.6. — Boala Niemann-Pick (lipidoza sfingomielinică): deficit în sfingomielinază; acumularea sfingomielinei (modificat după Brady, 32).

$$\text{Sfingomielină} + H_2O \xrightarrow{\text{sfingomielinază}} \text{ceramid} + \text{fosfocolină}.$$

Sfingomielina este un constituent lipidic comun al membranelor plasmatice, reticulului endoplasmatic, mitocondriilor, tuturor celulelor mamiferelor. Totodată este un constituent de bază al stromei eritrocitare și al mielinei (32).

Deficitul de sfingomielinază a fost demonstrat în boala Niemann-Pick tipurile A, B și C, fiind considerat leziunea biochimică fundamentală din această boală. Consecutiv acestui deficit se produce acumularea marcată a sfingomielinei în ficat, splină, sistemul nervos central. Concomitent, se mai

descrie acumularea colesterolului liber, a glicosfingolipidelor și a glicerolipidelor acide (32). Acest stocaj lipidic modifică stabilitatea structurală și funcțională în special a celulelor nervoase, fiind în cea mai mare parte răspunzător de tabloul clinic.

E. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Principala leziune histopatologică din această boală este infiltrarea masivă cu „celule Niemann-Pick" a ficatului, splinei, plămînului, creierului, ganglionilor limfatici, oaselor, intestinului. Organomegalia este constantă. Toate aceste organe au structura remaniată.

Celula Niemann-Pick este o celulă spumoasă, evidențiată în sistemul reticuloendotelial al organelor menționate. Are diametrul de 20—90 μm, conține un singur nucleu, iar citoplasma este vacuolizată, fiind bogată în lipide (sfingomielină). Electronomicroscopic, depozitele lipidice din citoplasmă apar sub forma citozomilor.

F. GENETICĂ

Boala este transmisă autosomal recesiv, avînd o distribuție panetnică (32). Grație diagnosticului prenatal, este posibil consultul genetic.

G. TRATAMENT

Nu există un tratament specific bolii Niemann-Pick. Este pe cale de experimentare corecția enzimatică specifică, la fel ca în alte erori înnăscute de metabolism.

Scanned with OKEN Scanner

III.9. LIPIDOZA GLUCOZILCERAMIDICĂ. BOALA GAUCHER

A. CADRUL NOSOLOGIC

Boala Gaucher este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă de regulă autosomal recesiv, provocată de deficitul în glucocerebrozidază și acumularea în organe și țesuturi a glucocerebrozidului. Din punct de vedere clinic, se caracterizează prin splenomegalie, hepatomegalie, hipersplenism, osteoartropatie (34).

Prima descriere a bolii a fost făcută de Ph. Gaucher în 1882, sub numele de „Epiteliom primitiv al splinei" (cit. de 34). Numeroase alte observații au fost consemnate pînă în prezent, permițîndu-se astfel cercetări intensive în acest domeniu, cercetări care s-au materializat prin aceea că „Boala Gaucher" nu este numai perfect conturată nosologic, dar bolnavii cu acest diagnostic beneficiază de înlocuirea enzimei deficitare.

B. TABLOUL CLINIC

Polimorfismul clinic a permis defalcarea bolii Gaucher în trei tipuri:

a. TIPUL 1 — FORMA CRONICĂ NON-NEURONOPATICĂ A ADULTULUI

Se întîlnește mai frecvent la adult, dar sînt descrise observații care dau ca debut primele luni de viață. Criteriul cardinal după care se etichetează acest tip de boală este lipsa manifestărilor nervoase (34, 37). De regulă, în prima sau a doua decadă de viață, apare splenomegalia, apoi hepatomegalia, care se pot însoți de modificarea probelor funcționale, hipersplenism cu anemie, trombocitopenie cu sindrom hemoragipar. Mai rar, apare leucopenia. În acest stadiu, este posibilă confuzia cu hepatita cronică (35, 36). Splenomegalia se accentuează, devenind gigantă. Apare hiperpigmentarea tegumentelor capului, membrelor, subicter scleral și pinguecula. Tumefacțiile și durerile osoase produc o intensă suferință bolnavului, cu localizare în special la coloana vertebrală, calotă, mandibulă, femur, pelvis. Examenul radiologic evidențiază osteoporoză difuză sau „aspect de os mîncat de viermi".

Scanned with OKEN Scanner

Sînt posibile fracturi patologice. Infiltrația plămînului cu celule Gaucher produce treptat dispnee și favorizează apariția pneumoniilor, care adesea sînt cauze de moarte.

b. TIPUL 2 — FORMA ACUTĂ NEURONOPATICĂ (34, 37)

Această formă a bolii Gaucher se caracterizează printr-un debut precoce, în primele luni de viață. La naștere, copiii au aspect normal, dar rapid se instalează hepatosplenomegalie și tulburări neurologice: sindrom pseudobulbar, hipertonie musculară, trismus cu tulburări de deglutiție, tulburări de dezvoltare. Acestea evoluează rapid, bolnavii sucombînd pînă la vîrsta de 2 ani prin caşexie, infecții intercurente, asfixie.

c. TIPUL 3 — FORMA SUBACUTĂ NEURONOPATICĂ, JUVENILĂ

Acest tip se diagnostichează în copilărie, evoluînd cu hepatosplenomegalie și tulburări neurologice: episoade convulsive, hipertonie musculară, strabism, întîrziere mentală, tulburări de creștere și dezvoltare. S-a descris un astfel de tablou clinic și la adulți.

C. DIAGNOSTIC

a. DIAGNOSTICUL FENOTIPULUI HOMOZIGOT

a.1. *Diagnosticul pozitiv* al bolii Gaucher se face pe baza datelor clinice, care sînt uneori sugestive (hepatosplenomegalie, hiperpigmentare tegumentară, pinguecula, modificări osoase), la care se adaugă punerea în evidență a „celulelor Gaucher" în punctatul medular. Confirmarea diagnosticului se face prin metode biochimice (34):

— demonstrarea creșterii conținutului în glucocerebrozid în țesutul hepatic recoltat prin puncție-biopsie;

— determinarea activității glucocerebrozidazei în leucocite sau culturile de fibroblaști tegumentari, unde nivelul său este foarte scăzut sau absent (34);

— creșterea fosfatazei acide plasmatice este de ajutor în diagnostic.

a.2. *Diagnostic diferențial.* Din punct de vedere clinic, intră în discuție multe afecțiuni ce evoluează cu hepatosplenomegalie sau, la copii, cu tulburări neuropsihice. Prezența celulei Gaucher era într-un timp considerată ca patognomonică, dar azi se știe că este prezentă și în lipidozele cîștigate. În aceste cazuri, anomalia enzimatică nu este demonstrată (37).

b. DIAGNOSTICUL FENOTIPULUI HETEROZIGOT

Purtătorii bolii Gaucher sînt asimptomatici. Depistarea lor se face prin punerea în evidență a scăderii activității glucocerebrozidazei în leucocitele sau culturile de fibroblaști tegumentari (34).

Scanned with OKEN Scanner

c. DIAGNOSTICUL PRENATAL

Diagnosticul prenatal al bolii Gaucher este posibil prin depistarea scăderii activității glucocerebrozidazei în culturile de celule amniotice (33, 34).

D. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

Glucocerebrozidul este un glicolipid format din ceramid (sfingozină + acid gras) și o moleculă de glucoză. Se mai numește „glucozilceramid". Face parte din structura membranelor celulare în special din eritrocite, leucocite, trombocite, dar și din alte țesuturi. Principalul transportor al glucocerebrozidului este eritrocitul (34).

Catabolizarea glucocerebrozidului se face prin acțiunea cerebrozidazei după următoarea schemă generală (34) (fig. III.7):

$$\text{glucocerebrozid} + H_2O \xrightarrow{\text{glucocerebrozidază}} \text{ceramid} + \text{glucoză}$$

În boala Gaucher tip II, activitatea glucocerebrozidazei este nulă, în tipul I este foarte scăzută, iar în tipul III doar moderat redusă (33). Consecința acestei leziuni biochimice este acumularea glucocerebrozidului în sistemul reticulohistiocitar din splină, ficat, măduva hematogenă, oase, creier, plasmă, leucocite și eritrocite (34). Sursa acestei acumulări este reprezentată tocmai de membrana celulelor amintite (34).

Se crede că enzimopatia din boala Gaucher se datorează unei gene mutante. Nu se poate preciza dacă aceeași genă mutantă este responsabilă de „leziunea" enzimatică în toate tipurile bolii (34).

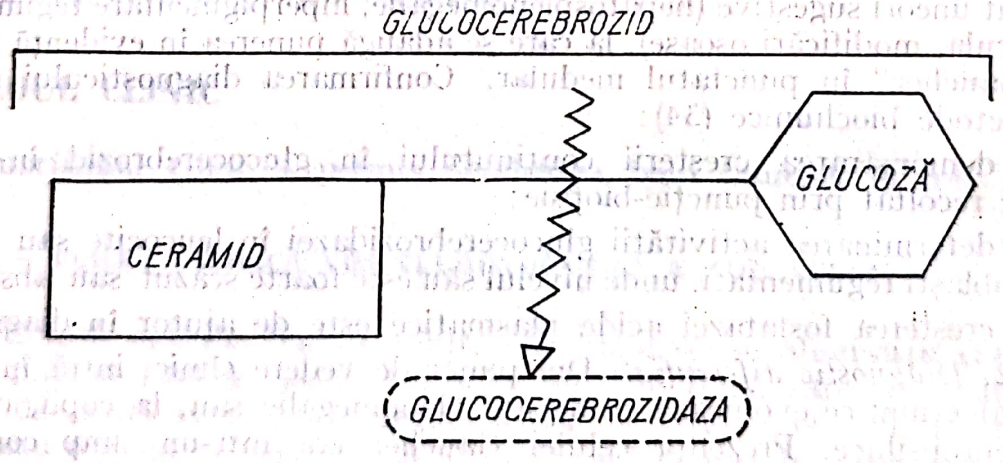


Fig. III.7. — Boala Gaucher (lipidoza glucozilceramidică): deficit în glucocerebrozidază; acumularea glucocerebrozidului (modificat după Brady, 34).

Este probabil ca tabloul clinic să fie produs de modificarea structuru glucocerebrozidului, care se acumulează (34).

În mod sigur, organomegaliile sînt consecința acumulării glucocerebrozidului. Anemia este produsă prin dislocarea măduvei hematogene. Hipersplenismul este cauza leucopeniei cu neutropenie și a trombocitopeniei. Distrucția osoasă este consecința endarteritei care produce osteomielită aseptică

cu necroză focală avasculară (34). Tulburările nervoase sînt explicate prin neuronofagia și demielinizarea, ce apar tot ca o consecință a acumulării glucocerebrozidului (34).

E. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunea morfopatologică fundamentală din boala Gaucher este dată de acumularea glucocerebrozidului în celulele sistemului reticulohistiocitar din ficat, splină, ganglioni limfatici, creier, plămîni, rinichi. Toate aceste organe sînt infiltrate cu „celule Gaucher" (34).

Celula Gaucher este un histiocit tipic, cu diametrul de 20—100 μm, cu contur neregulat. Are un singur nucleu mic, excentric. Citoplasma este caracteristică, luînd aspect de „foi de ceapă", datorită glicolipidului care se acumulează aici sub formă de vacuole mici. Prin acest aspect, celula Gaucher se deosebește net de celula Niemann-Pick a cărei citoplasmă este „spumoasă" (34, 37). În celula Gaucher, se găsesc frecvent eritrocite și mai ales leucocite, ceea ce atestă activitatea fagocitară a acestei celule, cît și originea predominant eritrocitară a glucocerebrozidului depozitat (34).

F. GENETICĂ

Boala este transmisă autosomal recesiv. S-au descris, mai rar, unele cazuri de transmitere autosomal dominantă (34, 37). Distribuția este panetnică, dar cu precădere la evreii askenazieni (34).

G. TRATAMENT

Tratamentul „clasic" al bolii Gaucher se referă la corectarea manifestărilor hematologice (anemie, trombocitopenie cu sindrom hemoragipar, leucopenie, care uneori necesită splenectomie), infecțiilor pulmonare și manifestărilor osoase.

Tratamentul „modern" se bazează pe înlocuirea enzimei deficitare. Aceasta se realizează prin injectarea i.v. de glucocerebrozidază purificată din placenta umană (38).

Rezultatele sînt încurajatoare, glucocerebrozidul acumulat în ficat și eritrocite scade pînă la valori normale și persistă la acest nivel o lungă perioadă de timp (33, 34). Concomitent, se notează o evidentă ameliorare clinică.

Scanned with OKEN Scanner

III.10. LIPIDOZA GALACTOZILCERAMIDICĂ —BOALA KRABBE— LEUCODISTROFIA GLOBOIDICĂ

A. CADRUL NOSOLOGIC

Boala Krabbe este o eroare înnăscută de metabolism transmisă autosomal recesiv și produsă de deficitul în galactozilceramid-beta-galactozidază (galactozilceramidază) consecutiv căruia, pe de o parte substanța albă nervoasă este carențată în galactolipide (galactozilceramid și sulfatide) și, pe de altă parte, la acest nivel se acumulează celule globoide încărcate cu galactozilceramid. Din punct de vedere clinic, boala se caracterizează prin manifestări nervoase precoce, care evoluează fatal.

Prima descriere a bolii a fost făcută de Krabbe în 1916, dar abia în 1970, Austin și Suzuki demonstrează deficitul enzimatic (cit. de 39). Pînă în 1978, în literatură erau cunoscute 150 de observații.

B. TABLOUL CLINIC

Cele mai multe cazuri au debutul situat după primele 3—6 luni de viață prin semne de leziuni ale neuronului motor periferic și de deteriorare psihică. Acestea evoluează rapid spre paralizie și orbire, moartea survenind în al doilea an de viață (39).

Alte cazuri, mai rare, sînt diagnosticate în jurul vîrstei de 2—6 ani, tabloul neurologic fiind mai atenuat, ceea ce permite o evoluție uneori pînă la 5 ani (39).

Forma adultă este excepțională (oare există?). Debutează la 10—35 ani cu aceeași simptomatologie nervoasă. Evoluția este mai lentă.

C. DIAGNOSTIC

a. DIAGNOSTICUL FENOTIPULUI HOMOZIGOT

Diagnosticul pozitiv al homozigotului nu se poate baza pe datele clinice, deoarece tabloul neurologic este greu de diferențiat de alte afecțiuni neurologice. Se cunosc două metode de precizare a diagnosticului:

— prima constă în evidențierea celulelor globoide în substanța albă nervoasă recoltată prin biopsia creierului (39). Acestea apar constant în

boala Krabbe. Celule similare pot să apară și într-o nouă entitate numită „adrenoleucodistrofie" (Schaumburg, 1975 — cit. de 39);

— a doua metodă este de fapt determinarea activității plasmatice a galactozilceramid-beta-galactozidazei, a cărei nivel este foarte scăzut. Dozarea este posibilă și în leucocite sau în culturile de fibroblaști tegumentari(39).

b. DIAGNOSTICUL FENOTIPULUI HETEROZIGOT

Purtătorii bolii Krabbe sînt asimptomatici. Depistarea lor se face prin determinarea activității galactozilceramid-beta-galactozidazei în ser, unde nivelul său este mai redus comparativ cu normalul (39).

c. DIAGNOSTICUL PRENATAL

Diagnosticul prenatal se practică cu succes, utilizînd culturile de celule amniotice, unde se demonstrează deficitul enzimatic (39).

D. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

Galactocerebrozidul (galactozilceramid) este o sfingoglicolipidă formată din ceramid (sfingozină + acid gras) și galactoză. În figura III.8, redăm, după Suzuki (39), relația galactozilceramidului cu alte sfingolipide, căile sale de formare și de degradare. Sinteza sa se produce predominant din ceramid și galactoză și în proporție mult mai redusă, din psihozină (sfingozingalactoză) (este prezent și un lanț de acid gras); sulfatide (sfingozingalactozosulfat) și din lactozilceramid (sfingozin-glucoză-galactoză * trecînd prin etapa intermediară de glucozilceramid).

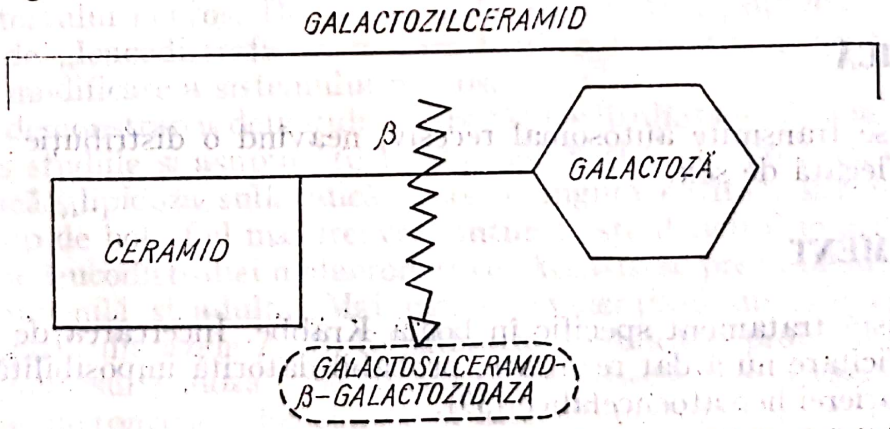


Fig. III.8. — Boala Krabbe (lipidoza galactozilceramidică): deficit în galactozilceramid-beta-galactozidază; acumularea galactozilceramidului (modificat după Suzuki și Suzuki, 39).

Degradarea galactocerebrozidului se face cu ajutorul enzimei lizozomiale galactocerebrozid-beta-galactozidază, conform schemei:

$$\text{galactocerebrozid (galactoceramid)} \xrightarrow{\text{galactocerebrozid-beta-galactozidaza}} \text{ceramid} + \text{galactoză}$$

* Este prezent și un lanț de acid gras.

În mod normal, galactocerebrozidul este distribuit aproape exclusiv la nivelul sistemului nervos, în special în substanța albă. Mielina și celulele oligodendrogliale sînt foarte bogate în acest sfingolipid. *Turnover*-ul galactocerebrozidului este foarte accelerat la acest nivel, la fel ca și activitatea galactocerebrozid-beta-galactozidazei, în timpul perioadei de mielinizare (pînă la 18 luni).

În boala Krabbe s-a depistat un sever deficit de galactocerebrozid-beta-galactozidază în special în creier, ceea ce are drept consecință acumularea galactocerebrozidului și, uneori, a precursorului său psihozina. Acumularea are loc sub forma celulelor globoide, care de fapt sînt macrofage de origine mezodermală. Acestea infiltrează substanța albă, distrugînd celulele oligodendrogliale care produc mielina. Ca atare, se produce o intensă demielinizare, răspunzătoare în cea mai mare parte de tabloul clinic.

E. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunea morfopatologică fundamentală din boala Krabbe este infiltrarea substanței albe cu celule globoide, dispariția celulelor oligodendrogliale, demielinizare masivă cu glioză astrocitică, degenerescență axonală, fibroză și acumulare de histiocite.

Substanța albă este foarte săracă în glicolipide. Raportul galactocerebrozid/sulfatid este foarte mare (39).

Se descrie frecvent atrofia nervului optic, ceea ce explică orbirea bolnavilor.

Examenul electronomicroscopic al celulelor globoide confirmă faptul că boala Krabbe este o ,,boală a stocajului lizozomial'' (39).

F. GENETICĂ

Boala se transmite autosomal recesiv, neavînd o distribuție particulară rasială sau legată de sex.

G. TRATAMENT

Nu există tratament specific în boala Krabbe. Încercarea de înlocuire a enzimei deficitare nu a dat rezultate, probabil datorită imposibilității de traversare a barierei hematoencefalice (39).

Scanned with OKEN Scanner

III.11. LIPIDOZA SULFATIDICĂ — LEUCODISTROFIA METACROMATICĂ

A. CADRUL NOSOLOGIC

Lipidoza sulfatidică sau leucodistrofia metacromatică este o eroare înnăscută de metabolism, transmisă autosomal recesiv, produsă de deficitul în arilsulfataza-A (cerebrozid-sulfataza), ceea ce produce acumularea galactozil-sulfatidului (cerebrozid-sulfat) în sistemul nervos. Din punct de vedere clinic, se caracterizează prin tulburări nervoase severe, care evoluează fatal (40).

Prima observație referitoare la metacromazia sistemului nervos o face Alzheimer în 1921. Scholtz, în anul 1925, descrie amănunțit o serie de bolnavi, motiv pentru care boala s-a numit „leucodistrofia tip Scholtz" (cit. de 40). Abia în anul 1958, Austin demonstrează excesul de sulfatide acumulate la nivelul sistemului nervos. De atunci boala se numește „lipidoza sulfatidică". Termenul de „leucodistrofie metacromatică" a fost propus pentru a ilustra principala modificare a sistemului nervos.

După demonstrarea deficitului activității arilsulfatazei A la acești bolnavi, s-au extins studiile și asupra arilsulfatazelor B și C. În prezent, este greu de afirmat dacă „lipidoza sulfatidică" este o singură entitate sau reprezintă de fapt un grup de boli. Cel mai frecvent întîlnit este deficitul în arilsulfataza A, caracteristic leucodistrofiei metacromatice. Aceasta se prezintă sub trei forme: infantilă, juvenilă și adultă. Mai rar, se evidențiază un „deficit sulfatazic multiplu" (arilsulfatazele A, B, C, sulfataza sterolică și probabil alte enzime) denumit „mucosulfatidoză". Se consideră că aceasta este o variantă a leucodistrofiei metacromatice. Se cunosc și alte circumstanțe care evoluează cu deficit în arilsulfataza A și care nu au aspect clinic de leucodistrofie metacromatică sau altele, cum este de exemplu „deficitul în sulfataza placentară", care nu au nici o legătură cu lipidoza sulfatidică (40).

B. TABLOUL CLINIC

Forma infantilă debutează în jurul vîrstei de 1 an prin hipotonie musculară, incoordonare motorie și evoluează în decurs de cîțiva ani spre paralizie, orbire, demență, mutism. Copilul rămîne un timp variabil în stare vegetativă, după care sucombă (40).

Scanned with OKEN Scanner

Forma juvenilă poate debuta între 4 şi 21 ani, cu simptome asemănătoare şi avînd o evoluţie identică cu forma infantilă (40).

Forma adultă debutează după 21 ani prin psihoză, demenţă, nistagmus, ataxie, cu evoluţie nefavorabilă (40).

Mucosulfatidazele au un debut situat între 6 luni şi 4 ani. Tabloul clinic se caracterizează prin: tulburări de dezvoltare, deteriorare psihomotorie progresivă, modificări scheletice şi hepatomegalie. Se consideră că aceasta este o combinare între forma infantilă a leucodistrofiei metacromatice şi mucopolizaharidoze (40).

C. DIAGNOSTIC

a. DIAGNOSTICUL FENOTIPULUI HOMOZIGOT

Diagnosticul fenotipului homozigot se bazează pe datele clinice apoi pe demonstrarea: a) deficitului în arilsulfataza A în plasmă, eritrocite, urină şi în culturile de fibroblaşti tegumentari; b) creşterii sulfatidelor în urină; c) metacromaziei lipidelor în ţesutul prelevat din nervii periferici sau alte ţesuturi (40).

b. DIAGNOSTICUL FENOTIPULUI HETEROZIGOT

Purtătorii anomaliei leucodistrofiei metacromatice sînt asimptomatici. Ei pot fi depistaţi prin demonstrarea deficitului în arilsulfataza A din eritrocite sau din culturile de fibroblaşti tegumentari (40).

c. DIAGNOSTICUL PRENATAL

Este posibil prin evidenţierea deficitului enzimatic în culturile de celule amniotice (40).

D. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

Sulfolipidele reprezintă grupul de lipide care conţin sulf sub formă de sulfat, fără a fi prezent nici un aminoacid. Se cunosc trei clase de sulfolipide:

— sfingolipidele sulfatate: galactozilsulfatidele şi lactozilsulfatidele sînt constituenţi lipidici majori ai sistemului nervos;

— steroizii sulfataţi sînt localizaţi în special în glanda suprarenală, testicul, placentă şi sistemul nervos;

— seminolipidele (glicerolipide sulfatate) sînt prezente, în cantitate redusă în sistemul nervos.

Biosinteza sulfatidelor este redată în figura III.9. Degradarea sulfolipidelor în special îndepărtarea grupului sulfat, se face graţie enzimei lizozomiale arilsulfataza A.

În leucodistrofia metacromatică, leziunea biochimică fundamentală s-a dovedit a fi deficitul în arilsulfataza A (fig. III.9). În „mucosulfatidoză" deficitul vizează arilsulfatazele A, B, C, sulfatazele glicozaminoglicanice şi alte sulfataze (40).

Scanned with OKEN Scanner

Consecința enzimopatiei este acumularea sulfolipidelor în sistemul nervos central periferic și la nivelul unor viscere, ceea ce explică tabloul clinic din leucodistrofia metacromatică. În mucosulfatidoză, se acumulează în plus și mucopolizaharide (40).

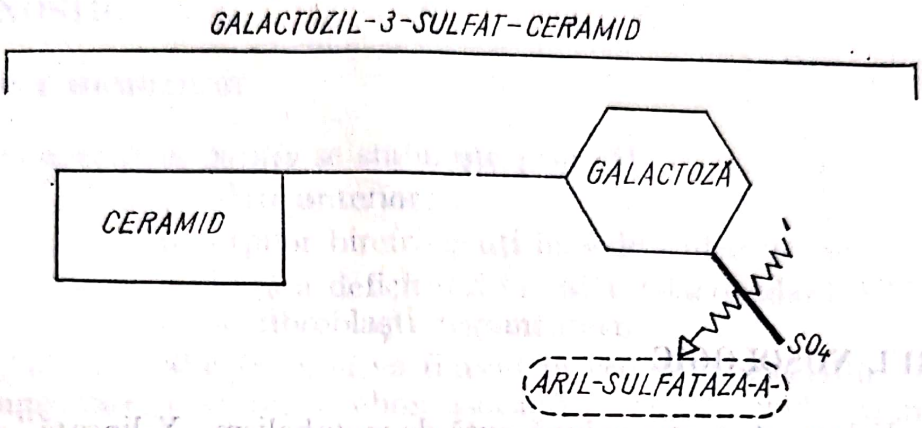


Fig. III.9. — Leucodistrofia metacromatică (lipidoza sulfatidică): deficitul în arilsulfataza A: acumularea galactozil-3-sulfatceramidului (modificat după Dulaney și Moser, 40).

E. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunea morfopatologică fundamentală din leucodistrofia metacromatică este degenerescența metacromatică a substanței albe din creier, care apare colorată în brun-cenușiu (40). Histologic, se constată demielinizare intensă, reducerea numărului de oligodendrocite și intensă acumulare de sulfolipide sub forma celulelor macrofage infiltrate în spațiile perivasculare sau în substanța albă (40). Metacromazia se datorează sulfolipidelor — este un fenomen constant, avînd o mare valoare diagnostică.

Modificări similare se constată în unele grupuri neuronale, în nervii periferici. Material lipidic metacromatic este de asemenea în prezent în citoplasma celulelor tubulare renale, în celulele veziculei biliare, în celulele Langerhans (40).

F. GENETICĂ

Boala se transmite autosomal recesiv. Se pare că cele trei forme de leucodistrofie metacromatică și mucosulfatidoza sînt distincte din punct de vedere genetic. Boala are o distribuție panetnică (40).

G. TRATAMENT

Unicul tratament specific în această boală, înlocuirea enzimei deficitare, nu a dat rezultate, se pare din aceleași motive ca cele expuse în cazul leucodistrofiei globoide.

III.12. DEFICITUL ÎN ALFA-GALACTOZIDAZĂ A BOALA FABRY

A. CADRUL NOSOLOGIC

Boala Fabry este o eroare înnăscută de metabolism „X-lincată" și produsă de deficitul în alfa-galactozidază A, consecutiv căruia se acumulează glicosfingolipide neutre de tipul globotriaosilceramidelor și a galabiosilceramidelor în lizozomii celulelor endoteliale din sistemul cardiovascular, renal și în alte celule. Din punct de vedere clinic, se caracterizează prin leziuni tegumentare de tipul „angiokeratoma corporis diffusum universale", leziuni cardiovasculare și leziuni renale care compromit prognosticul bolnavilor (41).

Prima descriere a bolii o face Anderson în 1898, urmat în același an de Fabry, care a definit mai corect leziunile tegumentare, motiv pentru care i s-a atribuit numele bolii (41). Abia în 1967 Brady pune în evidență leziunea enzimatică. Pînă în prezent, s-au descris 265 bărbați la care s-a stabilit acest diagnostic (41).

B. TABLOUL CLINIC

a. FENOTIPUL HOMOZIGOT

Boala debutează în copilărie sau adolescență. Tabloul clinic se caracterizează prin (41):

— dureri permanente sau „în crize", localizate în membrele superioare și inferioare, declanșate de efort, frig, emoții și însoțite de febră;

— leziuni tegumentare de tipul angiokeratomului, localizate preombilical, pe fese, scrot, penis;

— manifestări cardiovasculare precoce de tipul anginei pectorale, infarctului miocardic, insuficienței cardiace, hipertensiunii arteriale; boală cerebrovasculară cu accidente vasculare, hemiplegii, tulburări labirintice;

— manifestări de nefropatie cu proteinurie, alterarea progresivă a funcțiilor renale și apariția rapidă a uremiei;

— manifestări oculare de tipul opacității corneene, leziunilor vasculare conjunctivale și retiniene.

Homozigotul apare ca un întîrziat în creștere, cu pubertate tardivă, pilozitate redusă și capacitate de efort limitată (41).

Scanned with OKEN Scanner

b. FENOTIPUL HETEROZIGOT

Rareori prezintă un tablou clinic asemănător homozigotului. Cel mai adesea este asimptomatic sau i se depistează modificări oculare.

C. DIAGNOSTIC

a. FENOTIPUL HOMOZIGOT

a.1. *Diagnosticul pozitiv* se stabilește prin (41):
— datele clinice redate anterior;
— demonstrarea corpilor birefringenți în sedimentul urinar,
— punerea în evidență a deficitului în „alfa-galactozidază A" în plasmă, leucocite și culturile de fibroblaști tegumentari.

a.2. *Diagnosticul diferențial* va fi avut în vedere în special în cazul leziunilor tegumentare, oculare, a febrei asociată durerilor, sindromului dureros.

b. FENOTIPUL HETEROZIGOT

Datele clinice sînt cel mult sugestive. Depistarea heterozigoților se face prin:
— demonstrarea corpilor birefringenți în sedimentul urinar;
— punerea în evidență a deficitului enzimatic în plasmă și leucocite.

c. DIAGNOSTICUL PRENATAL

Diagnosticul prenatal este posibil cu ajutorul culturilor de celule amniotice, în care se evidențiază deficitul enzimatic și cariotipul XY (41).

D. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

Globotriaosilceramidul, principalul glicosfingolipid neutru care se acumulează în boala Fabry, este compus din:

(galactoză-galactoză-glucoză-ceramid)

Celălalt glicosfingolipid neutru, care se acumulează în grad mai redus, este galabiosilceramidul:

(galactoză-galactoză-ceramid)

Aceste glicosfingolipide fac parte din membranele plasmatice și ale organitelor celulare, avînd o distribuție ubicvitară. Sinteza lor se face plecîndu-se de la ceramid (sfingozină + acid gras) care se leagă treptat cu unitățile carbohidrate. Prima etapă a degradării presupune intervenția alfa-galactozidazei A, care desface galactoza terminală (41) (fig. III.10).

Scanned with OKEN Scanner

În boala Fabry, leziunea biochimică fundamentală este deficitul în alfa-galactozidază A, demonstrat în țesuturile și organele pe care le-am menționat. Consecutiv, se acumulează cele două tipuri de glicosfingolipide neutre. Această acumulare perturbează funcția și structura organelor, fiind răspunzătoare de tabloul clinic.

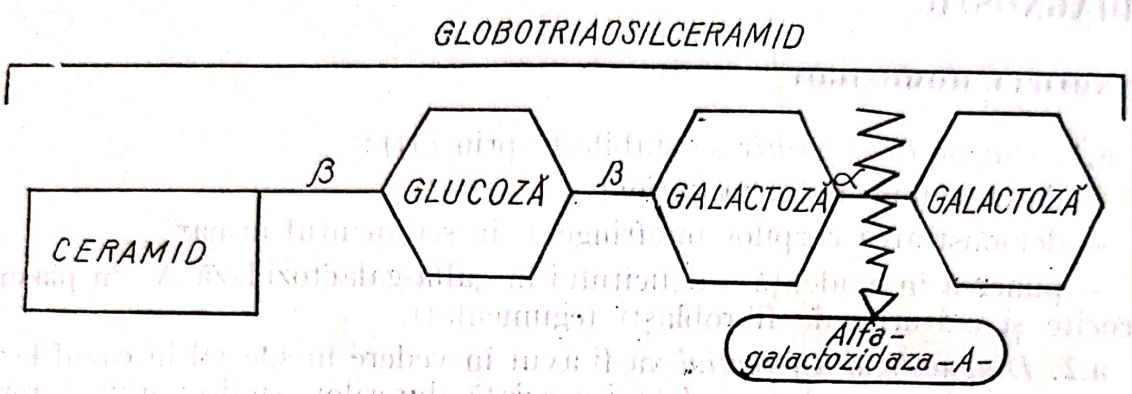


Fig. III.10. — Boala Fabry: deficitul în alfa-galactozidaza A; acumularea globotriaoxilceramidului (modificat după Desnick, cit. de 14).

E. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunea morfopatologică fundamentală în boala Fabry este prezența masivă a depozitelor cristaline birefringente de glicosfingolipide neutre în majoritatea organelor și țesuturilor. Acumularea se produce în endoteliul vascular și în celulele musculare netede, în celulele epiteliale ale tubilor renali, în fibrele musculare cardiace, în celule ganglionare ale sistemului nervos vegetativ, în celulele histiocitare și reticulare din țesutul conjunctiv (41).

Structura organelor și țesuturilor este remaniată.

Electronomicroscopia confirmă caracterul lizozomial al stocajului (41).

F. GENETICĂ

Boala este X-lincată. Frecvența penetrației este apreciată a fi de 1/40 000. Se pare că distribuția este panetnică (41).

G. TRATAMENT

Prevenirea bolii se va face printr-un consult genetic competent (41).

Tratamentul durerii pare că este eficient doar prin utilizarea dozelor mici de difenilhidantoină sau carbamazeină (41).

Terapia specifică de înlocuire a enzimei deficitare este practicată în ultimii ani. Se folosește extract de alfa-galactozidază A, parțial purificat, din placenta umană (Brady, cit. de 41). Efectele metabolice și clinice sînt în curs de observare.

III.13. GANGLIOZIDOZELE

A. CADRUL NOSOLOGIC

Anomaliile metabolismului gangliozidelor sînt de două tipuri: primele se referă la perturbarea sintezei; secundele cuprind vicierea catabolismului (42).

Se cunoaște o singură observație referitoare la perturbarea sintezei. Boala a fost denumită „gangliozidoză G_{M3}" sau „deficitul în Gal. N. Ac. — transferază" (G_{M3} — UDP-N-acetil-galactozaminil-transferază) (42). Se referă la un nou-născut, care a trăit 14 săptămîni. Tabloul clinic a constat din tulburări neurologice, macroglosie, hernie inghinală. Nu se știe dacă această boală este înnăscută.

Perturbarea catabolismului gangliozidelor are expresii clinice multiple. Au fost defalcate în două grupe, fiecare cu numeroase variante:

— Gangliozidozele G_{M1} și
— Gangliozidozele G_{M2}

Caracterele lor comune sînt sistematizate astfel (42):

— deteriorare mentală și motorie progresivă, cu debut în copilărie și evoluție fatală;
— transmitere autosomal recesivă;
— lipidoză neuronală, consecutivă stocajului gangliozidului G_{M1} și G_{M2};
— absența unui deficit specific de glicohidro'azelizozomiale.

Prima descriere a unei gangliozidoze a fost făcută în 1881 de oftalmologul Tay, care a diagnosticat boala ce îi poartă numele (42). Gangliozidozele G_{M1} au fost evidențiate abia în 1965 de către O'Brien (cit. de 42). Max și colab. (cit. de 42) descriu în 1974, presupusa gangliozidoză G_{M3}.

Sistematizarea actuală a gangliozidozelor se face astfel (42):

a. — Gangliozidoze G_{M1}:
- tipul 1: infantil
- tipul 2: juvenil

b. — Gangliozidoze G_{M2}:
- tipul 1: boala Tay-Sachs | infantile
- tipul 2: boala Sandhoff | infantile
- tipul 3: juvenil
- tipul 4: adult (cronic)

Scanned with OKEN Scanner

B. TABLOUL CLINIC

a. GANGLIOZIDOZELE G_{M_1}

a.1. TIPUL 1 — INFANTIL

— debut la naştere, nou-născutul este subponderal, are edeme ale extremităţilor şi tulburări de deglutiţie;

— treptat apar tulburări nervoase şi respiratorii, bronhopneumonia fiind destul de frecventă;

— deosebit de caracteristice sînt modificările osoase de tipul „disostosis multiplex";

— hepatosplenomegalia este moderată;

— evoluţia simptomelor este rapidă, decesul survenind pînă la vîrsta de doi ani.

a.2. TIPUL 2 — JUVENIL

— debutul este marcat între vîrsta de 3 şi 20 luni;

— tabloul clinic este asemănător celuia din tipul 1, dar mult mai atenuat cu o evoluţie lentă dar fatală.

Decesul survine la vîrsta de 3 — 10 ani.

b. GANGLIOZIDOZELE G_{M_2}

b.1. TIPUL 1 — BOALA TAY-SACHS

— debutează în primele 3 — 6 luni de viaţă prin: hipotonie musculară, hipomobilitate, ţipăt slab şi indiferenţă faţă de mediu; se evidenţiază şi tulburările oculare: diminuarea acuităţii, nistagmus, pată maculară roşie-cireşie cu halou albicios-albăstrui;

— treptat, copiii devin imobili, cu coapsele în rotaţie externă şi genunchii semiflectaţi; se instalează atrofia musculară, megacefalia, sindromul convulsiv, tulburări de deglutiţie, orbirea (datorită atrofiei optice);

— apare rigiditatea de decerebrare, caşexia, iar decesul survine de regul prin bronhopneumonie.

b.2. TIPUL 2 — BOALA SANDHOFF

Se aseamănă mult cu boala Tay-Sachs atît ca tablou clinic, cît şi ca evoluţie, diferenţierea putînd fi făcută numai biochimic.

b.3. TIPUL 3 — JUVENIL

— debutează în jurul vîrstei de 2 — 6 ani prin ataxie;

— tabloul clinic se aseamănă cu boala Tay-Sachs, dar este mai atenuat, cu evoluţie lentă spre decesul ce se produce la vîrsta de 5 — 15 ani.

Scanned with OKEN Scanner

b.4. TIPUL 4 — ADULT (CRONIC)

— debut după 21 ani, cu tulburări de postură, atrofie musculară și semne de degenerescență spinocerebeloasă;
— evoluția este lentă, fără afectarea vederii sau a inteligenței.

C. DIAGNOSTIC

a. FENOTIPUL HOMOZIGOT

a.1. GANGLIOZIDOZELE G_{M1}

Diagnosticul este sugerat de tabloul clinic, în special în forma infantilă. Confirmarea se face prin evidențierea deficitului de beta-gangliozidază în urină, leucocite și culturile de fibroblaști (42).

a.2. GANGLIOZIDOZELE G_{M2}

Tabloul clinic poate orienta diagnosticul. Confirmarea se va face prin metode enzimatice: evidențierea deficitului de hexozaminidază A și/ sau B în ser sau leucocite:
— boala Tay-Sachs: deficit în hexozaminidaza A;
— boala Sandhoff: deficit în hexozaminidazele A și B;
— tipul 3 juvenil: deficit în hexozaminidaza A;
— tipul 4 adult: deficit în hexozaminidaza A.

La toți homozigoții, în materialul prelevat din sistemul nervos central se constată creșterea marcată a gangliozidului G_{M1} sau G_{M2} (42).

b. FENOTIPUL HETEROZIGOT

b.1. GANGLIOZIDOZELE G_{M1}

Depistarea purtătorilor anomaliei se face prin demonstrarea deficitului de beta-gangliozidază în leucocite (42).

b.2. GANGLIOZIDOZELE G_{M2}

Diagnosticul heterozigoților, în special în cazul bolii Tay-Sachs, este deosebit de important, în unele țări având o amploare de genul *screening*-ului (42). Se utilizează serul, leucocitele și culturile de fibroblaști tegumentari, în care se evidențiază deficitul enzimatic.

c. DIAGNOSTICUL PRENATAL

Gangliozidozele G_{M1} se diagnostichează în al doilea trimestru al sarcinii prin punerea în evidență a deficitului în beta-gangliozidază în culturile de celule amniotice (42).

Scanned with OKEN Scanner

Gangliozidozele G_{M2} se depistează prenatal tot în trimestrul al doilea al sarcinii. Boala Tay-Sachs a fost una din primele erori înnăscute de metabolism diagnosticată pe această cale. În culturile de celule amniotice, se depistează deficitul în hexozaminidază (42).

D. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ. FIZIOPATOLOGIE. PATOGENEZĂ

Gangliozidele sînt glicosfingolipide care conțin în lanțul lor oligozaharidic acid sialic. Au fost numite astfel deoarece au o distribuție preferențială în celulele ganglionare sau în neuroni (42). Se cunosc pînă în prezent cel puțin 10 gangliozide. Pentru bolile descrise, au importanță gangliozidele G_{M1}, G_{M2} și G_{M3}. Acestea sînt compuse din:

GM_1: Ceramid-Glucoză-Galactoză-N. acetilgalactozamină-Galactoză-Acid-N-acetilneuraminic

GM_2: Ceramid-Glucoză-Galactoză-N.acetilgalactozamină-Acid-N-acetilneuraminic

GM_3: Ceramid-Glucoză-Galactoză-Acid N-acetilneuraminic

Biosinteza gangliozidelor are loc în sistemul nervos prin adiționarea treptată la ceramid a oligozaharidelor respective, cu ajutorul unui aparat enzimatic complex. Deficitul în Gal-N-Ac. — transferază a fost descris la un singur bolnav, la care s-a demonstrat acumularea gangliozidului G_{M3} în sistemul nervos central.

Gangliozidozele G_{M1} și G_{M2} apar datorită deficitului în beta-gangliozidază și hexozaminidază, care catalizează reacțiile de degradare ale acestor glicosfingolipide (fig. III.11 și III.12).

G_{M1}-beta-gangliozidaza are două forme: A și B. Forma A este monomerică și pare a fi codificată de un singur locus autosomal. Forma B este polimerică și reacționează cu anticorpi anti-A. Este codificată, în parte sau în totalitate, de același locus ca și forma A. Forma A este heterocatalitică, clivînd beta-

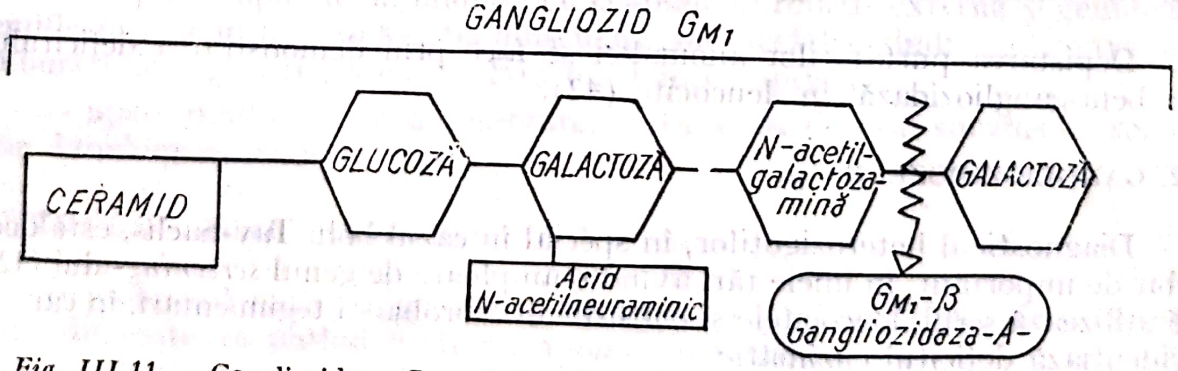


Fig. III.11. — Gangliozidoza G_{M1}: deficitul în G_{M1}-beta-gangliozidaza A; acumularea gangliozidului G_{M1} (modificat după O'Brien, 42).

galactoza de gangliozidul G_{M1} cît și alte oligozaharide (lactoza, galactoza). În gangliozidoza G_{M1}, mutațiile care produc deficitul beta-gangliozidazei sînt structurale, apărînd în consecință variațiile fenotipice (42).

G_{M2} — *hexozaminidaza* are și ea două forme A și B, ambele avînd o greutate moleculară de 100 000, cu un polipeptid comun. Forma A clivează gangliozidul G_{M2} prin detașarea N-acetilgalactozaminei, în timp ce forma B

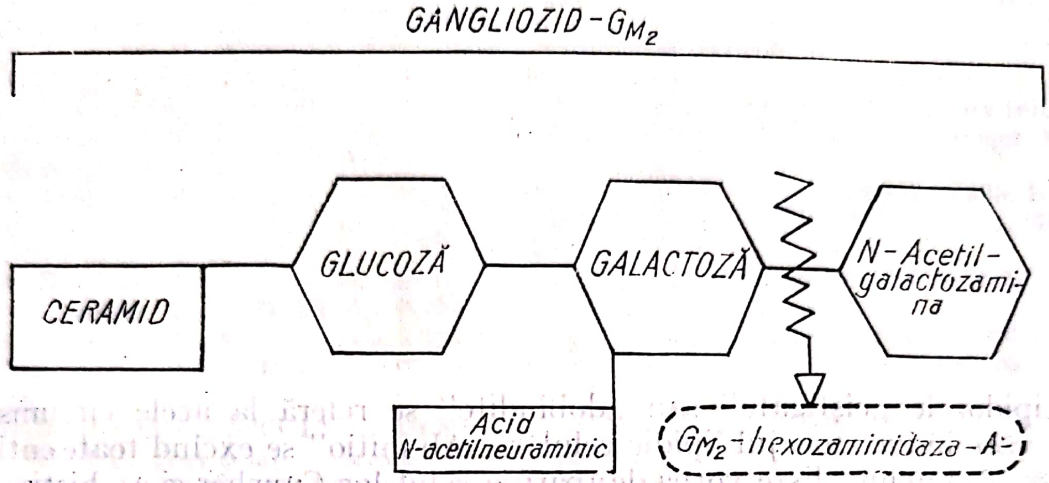


Fig. III.12. — Boala Tay-Sachs (Gangliozidoza GM_2): deficitul în GM_2-hexozaminidaza A; acumularea gangliozidului G_{M2} (modificat după O'Brien, 42).

nu are acest efect. Cele două forme sînt codificate în doi cromozomi diferiți: forma A în cromozomul 15, iar forma B în cromozomul 5. Defectul bolii Tay-Sachs vizează așadar cromozomul 15, iar cel din boala Sandhoff este localizat în cromozomul 5 (42).

Consecința deficitului enzimatic este acumularea gangliozidelor G_{M1} și G_{M2} la nivelul sistemului nervos, ceea ce explică majoritatea aspectelor clinice.

E. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Principala leziune morfopatologică din gangliozidoze este „lipidoza neuronală", adică depunerea masivă de gangliozide G_{M1} și G_{M2} la nivelul celulelor neuronale sub formă de vacuole citoplasmatice. Concomitent, se remarcă degenerescență axonală și demielinizare (42).

F. GENETICĂ

Gangliozidozele se transmit autosomal recesiv. Distribuția este panetnică. Nu se cunoaște motivul pentru care boala Tay-Sachs are o frecvență deosebită la evreii askenazieni (42).

G. TRATAMENT

Profilaxia bolii se realizează printr-un consult genetic competent.

Nu există tratament specific în gangliozidoză. Încercarea de înlocuire a enzimei deficitare în boala Tay-Sachs nu a reușit (42).

III.14. LIPIDOZE CÎŞTIGATE

Lipidozele „cîştigate" sau „dobîndite" se referă la acele circumstanţe clinice care induc stocajul lipidic celular. „Ab initio" se exclud toate entităţile descrise pînă acum. Este vorba de apariţia celulelor Gaucher şi a „histiocitelor albastre ca marea" în cazul unor boli primare.

Celulele Gaucher au fost depistate pînă în prezent în (37, 43):

— leucemia granulocitară cronică;
— leucemia granulocitară acută;
— talasemie;
— purpura trombocitopenică idiopatică.

Microscopia optică sau electronică nu permite nici o diferenţiere între aceste celule şi celulele Gaucher din boala Gaucher — lipidoza glucozilceramidică. Aceasta este posibilă doar prin demonstrarea deficitului în glucocerebrozidaze (prezent în boala Gaucher şi absent în lipidozele cîştigate).

Histiocitele „albastre ca marea" au fost puse în evidenţă pînă acum în (37):

— purpura trombocitopenică idiopatică;
— HLP;
— siclemie;
— policitemia vera;
— sarcoidoză;
— mielomul multiplu;
— carenţa în vitamina E;
— după terapia hipotensoare;
— deficit în LCAT.

Aceste condiţii trebuie diferenţiate de „sindromul histiocitelor albastre ca marea", care după unii autori este o eroare înnăscută de metabolism transmisă autosomal recesiv. Ar fi identică cu forma E, adultă, a bolii Niemann Pick. Deoarece controversele asupra independenţei sale nosologice nu sînt rezolvate nu a fost descrisă în capitolul nostru.

Patogeneza lipidozelor cîştigate este doar ipotetică.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. MINCU I., HÂNCU N. — Lipidologie clinică, vol. I, Edit. medicală, București, 1976, p. 603.
2. FREDRICKSON D. S. — „Harrison's Principles of Internal Medicine", McGraw-Hill Book Co., New York, 1976, p. 643.
3. CUCUIANU M. — Biochimie clinică, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
4. LLOYD J. J. — *J. chir. Path.*, 1973, *26*, suppl. 5, 53 — 58.
5. HERBERT P. N., FREDRICKSON D. S. — În: „Fettstoffweschel", Hand. der Inn. Med. vol. VII, partea a IV-a (ed. *Schettler G., Greten H., Schlierf G., Seidel D.)* Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1976, p. 485 — 521.
6. HERBERT P. N., GOTTO A. M., FREDRICKSON D. S. — În: „The Metabolic Basic of Inherited Disease" (ed. *Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S.)*, McGraw Hill Book, New York, 1978, p. 544 — 588.
7. KOSTNER G. M. — În: „Lipid absorption: Biochemical and Clinical Aspects" (ed. *Rommel K., Bohmer R.)*, MTP Press, 1976, p. 203 — 241.
8. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Edit. medicală București, 1978.
9. LEVY R. I., LANGER T., GOTTO A. M., FREDRICKSON D. S. — *Clin. Res.*, 1970, 18, 539.
10. SIGURDSSON G., NICOLL A., LEWIS B. — *Metabolism*, 1977, *26*, 1, 25.
11. GLUECK C. J. și colab. — *Metabolism*, 1976, *25*, 6, 611.
12. GRETEN H., HANNEMANN T., GUSEK W., VIVEL O. — *New Engl. J. Med.*, 1974, 291.
13. LUX S. E., LEVY R. J., GOTTO A. M., FREDRICKSON D. S. — *J. clin. Invest.*, 1972, *51*, 10, 2 505.
14. NOSEDA G. și colab. — *Europ. J. clin. Invest.*, 1972, 2, 342.
15. GYONE E., NORUM K. R., GLOMET J. A. — Ibidem 6, p. 589 — 603.
16. NORUM K. R., GJONE E. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1967, 20, 231.
17. HAMMSTRÖM B., GJONE E., NORUM K. R. — *Brit. med. J.*, 1968, 2, 83.
17 bis. TORSVIK H. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1969, *24*, 2, 187.
18. GLOMSET J. A., NORUM K. R., KING W. — *J. clin. Invest.*, 1970, *49*, 10, 1827.
19. FORTE T. și colab. — *J. clin. Invest.*, 1971, *50*, 5, 1 141.
20. NORUM K. R. și colab. — *J. clin. Invest.*, 1971, 5, 1 131.
21. NORDOY A., GJONE E. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1971, 27, 3, 263.
22. TORSVIK H. și colab. — *Febs Lett.*, 1972, *24*, 2, 165.
23. GJONE E. — *Acta med. scand.*, 1973, *194*, 5, 353.
24. GYONE E. și colab. — *Acta med. scand.*, 1973, *194*, 5, 377.
25. ALAUPOVIC P. și colab. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1974, 137, 83.
26. BHATTACHARYYA A. K., CONNOR W. E. — Ibidem 6, p. 656 — 669.
27. FREDRICKSON D. S., FERRANS V. J. — Ibidem 6, p. 670 — 687.
28. RIDDLE M., SMUCKLER E. A., GLOMSET J. A. — *Biochim. biophys Acta (Amst.)*, 1975, 388, 339.
29. SLOAN H. R., FREDRICKSON D. S. — *J. clin. Invest.*, 1972, 51, 1 923.
30. STEINBERG D. — Ibidem 6, p. 688 — 706.
31. MOSER H. W. — Ibidem 6, p. 707 — 717.
32. BRADY R. O. — Ibidem 6, p. 718 — 730.
33. BRADY R. O. — *Metabolism*, 1977, *26*, 3, 329.
34. BRADY R. O. — Ibidem 6, p. 731 — 746.
35. TĂNĂSESCU R., HÂNCU N. — Comunicare personală, 1965.
36. MOSORA N., SILVIA DANCEA — Morfologia normală și patologică, 1979, *18*, 2, 167.
37. BRADY R. O. și colab. — *New Engl. J. Med.*, 1974, 291, 989.
38. SUZUKI K., SUZUKI Y. — Ibidem 6, p. 747 — 769.
39. DULANEY J. T., MOSER H. W. — Ibidem 6, p. 770 — 809.
40. DESNICK R. J., KLIOSNKY B., SWEELEY CH. C. — Ibidem 6, p. 810 — 840.
41. O'BRIEN J. S. — Ibidem 6, p. 840 — 865.
42. URSEA CONSTANȚA și colab. — *Med. internă*, 1973, *25*, 5, 625.
43. BALTĂ N. — Viața medicală, 1981, XXVIII, 5, 195.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte: *Dr. Mircea Gavrilescu*
Tehnoredactor: *Violanda Leordeanu*

Bun de tipar *7-IX-1983*
formatul *16/70 × 100*
hîrtie *Scris IA 70 × 100/56*
coli de tipar *37,5*

---

c. 73. I. P. Informația
Str. Brezoianu nr. 23—25
București

Scanned with OKEN Scanner